Л.С. Персианинов
В.М. Сидельникова
И.П. Елизарова

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО



Медицина · 1981

Л. С. Персианинов

В. М. Сидельникова

И. П. Елизарова

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО



Ленинград «МЕДИЦИНА» Ленинградское отделение 1981

ББК 57.3
УДК 616.155.194.115-053.31

Персиаииов Л. С., Сидельиикова В. М., Елизарова И. П. Гемолнтнческая болезнь плода и новорожденного. — Л.: Медицина, 1981.— 208 с., ил.

Л. С. Перснанинов — Герой Социалнстнческого Труда, лауреат Государствеиной премнн СССР, академик АМН СССР, крупиейший советскнй акушер-гинеколог. Соавторы — сотрудинки Всесоюзного иаучио-нсследовательского цеитра охраиы здоровья матерн и ребенка МЗ СССР: Елнзарова И. П. — доктор медициискнх иаук, руководитель отделения физиологин иоворождеиных; В. М. Сндельникова — доктор медициисккх иаук, руководитель отделення невынашивання беремениости.

В книге прнводятся сведеиия об эритроцнтарных антнгенах крови человека (системы $AB0$, $Rh—Hr$, MNS_s, Pp Kell, Даффн, Лютераи, Льюис) и зиачеиии иекоторых из ннх для возиикиовения гемолнтической болезнн плода, связаииой с иммуноконфлнктной реакцней между оргаиизмами матери н плода. Подробно описывается гемолитическая болезнь без желтухи и водяики, гемолитическая анемия с желтухой и уиииверсальный отек. В специальной главе рассматриваются иммуиологнческие и иммуиогенетические нсследоваиия прн гемолитической болезни плода, электрофизиологическне методы, нсследование околоплодных вод (спектрофотометрнческие, определеиие содержания белка, глюкозы, креатииина, кнслотио-осиовного состояния и др.). Уделяется виимаиие н зиачеиию определеиия пола плода. Наряду с этим рассматриваются леченне гемолнтической болезнн плода в аитеиатальиом периоде (перелнваиие крови, гамма-глобулин, сигетнн, кокарбоксилаза н т. д.), тактнка ведения беремеииости и родов при возможиости заболеваиия плода гемолитической болезнью, лечение гемолнтнческой болезнн у иоворождеииых (замеиные переливання кровн, введение растворов полнглюкиниа, альбумнна, дезинтокснкацоииая, десенснбнлнзнрующая терапня и т. д.). Специальная глава посвящается вопросам профилактнкн гемолнтнческой болезии.

Изданне рассчнтаио на педиатров, акушеров-гинекологов и иммунологов.

Книга содержит 41 таблнцу, 19 рнсунков, бнблнографнческнй указатель — 154 наименований.

Рецензенты: д-р мед. наук, ст. иауч. сотр. Военно-меднцинской академнн им. С. М. Кирова *Костин Э. Д.* н каид. мед. иаук, ст. иауч. сотр. Леииградского иистнтута акушерства н гинекологии АМН СССР *Полякова Г. П.*

П $\frac{52\,000—026}{039(01)—81}$ 121-81. 4124030000

Предисловие

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема иммунологии беременности и родов.

Начиная с первых недель беременности, между зародышем и материнским организмом возникают сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые во многом определяют дальнейшее течение беременности, состояние матери, развитие плода и новорожденного ребенка. В ряде случаев иммунологическая несовместимость между матерью и плодом становится причиной тяжелых нарушений эмбриогенеза и постнатального развития. Гемолитическая болезнь, возникающая на почве сенсибилизации матери антигенами плода по системе Rh-Hr, до сих пор все еще занимает одно из первых мест среди причинных факторов гибели плода и новорожденного.

Сенсибилизация развивается в результате трансплацентарного перехода эритроцитов плода в кровоток матери в процессе родов.

Частота иммунизации зависит от величины трансплацентарного кровотечения. Она повышается после различных оперативных вмешательств (кесарево сечение, ручное отделение последа), которые намного увеличивают переход эритроцитов плода в материнский кровоток. Установлено, что после родов иммунизация имеет место примерно у 10% женщин с резус-отрицательной кровью. Несовместимость крови матери и плода по системе АВ0 способствует уменьшению возможности резус-иммунизации в два раза.

Одной из частых причин развития резус-сенсибилизации является прерывание первой беременности, особенно в сроки после 8 нед, когда уже образуется резус-фактор у плода. В прежние годы иммунизация

нередко возникала вследствие гемотерапии без учета резус-принадлежности как во время повторных внутримышечных инъекций, так и при трансфузиях крови.

Экспериментальными и клиническими исследованиями в 60-х годах была установлена возможность предотвращения резус-иммунизации путем блокирования эритроцитарных антигенов антителами вводимой сыворотки или антирезус-глобулином.

Во Всесоюзном НИИ акушерства и гинекологии МЗ СССР были выполнены исследования по разработке методов антенатальной диагностики, лечения и профилактики гемолитической болезни. Под наблюдением находилось 1500 женщин с резус-отрицательной кровью. Для определения состояния плода, диагностики степени тяжести гемолитической болезни и для определения эффективности антенатального лечения тщательному анализу было подвергнуто течение беременности и проведены соответствующие исследования у 300 ресус-отрицательных женщин, в том числе у 280 изосенсибилизированных и 20 — несенсибилизированных (контрольная группа). С целью уточнения эффективности профилактики резус-сенсибилизации было обследовано 1200 резус-отрицательных несенсибилизированных женщин. Под наблюдением находились женщины, у которых предполагалась возможность развития сенсибилизации к резус-фактору: первородящие женщины с резус-отрицательной кровью, родившие детей с резус-положительной кровью, совместимой с кровью матери по системе АВО, при наличии у мужа гомозиготного типа крови (сочетание генов резус CCDee, CcDeF, ccDEE).

Из 1200 женщин наибольшему риску подверглось 422. Иммуноглобулин антирезус был введен 302 женщинам, 120 составили контрольную группу. Несмотря на большой риск возможной сенсибилизации, из 302 женщин, получавших иммуноглобулин антирезус, иммунизация наступила только у двух (0,6%) в связи с массивным трансплацентарным кровотечением. В контрольной группе иммунизация выявлена у 9 (7,5%) женщин.

Наличие антител в крови у женщин с резус-отрицательной кровью во время беременности требует

тщательного наблюдения за состоянием здоровья беременной и ее будущего ребенка.

Десенсибилизирующая терапия во время беременности имеет своей целью по возможности нейтрализовать резус-антитела, снизить их титр, воспрепятствовать их дальнейшему образованию и действию на плод.

Наряду с проведением неспецифической терапии у некоторых женщин с наиболее тяжелым анамнезом и выраженными явлениями сенсибилизации применяется метод специфического воздействия на организм путем пересадки кожного лоскута, взятого у мужа. По нашим наблюдениям, применение этого метода соответствует снижению возбудимости матки, исчезновению симптомов токсикоза беременных. Потеря детей при предыдущих беременностях составила 95%; применение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при последующей беременности, включая и пересадку кожного лоскута, позволило снизить ее в этой группе женщин до 14,0%.

Большое внимание в монографии, обобщившей многолетний опыт авторов и ряда наших сотрудников, уделено диагностике состояния плода и новорожденного при резус-конфликте и системе мероприятий профилактического и лечебного характера.

Авторы приносят глубокую благодарность сотрудникам института, которые оказывали помощь и содействие при выполнении данной работы: сотрудникам отделения патологии беременных (зав.— проф. И. П. Иванов), родильного отделения (зав.— доц. Е. А. Чернуха), сотрудникам лаборатории иммунологии (зав.— проф. Л. С. Волкова), лаборатории биохимии (зав.— доктор биологических наук Н. В. Богоявленская).

Герой Социалистического Труда,
Лауреат Государственной премии СССР академик
АМН СССР Л. С. Персианинов

Глава I

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ АНТИГЕНЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Организм беременной женщины постоянно подвергается воздействию многообразных антигенных раздражителей, поступающих из крови и тканевых элементов развивающегося плода. Однако такая перманентная изоиммунизация матери, как правило, не препятствует физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода. Во время беременности между организмами матери и плода устанавливаются сложные иммунобиологические взаимосвязи, которые оказывают определенное влияние на развитие зародыша, на течение беременности и постнатальное развитие новорожденного.

Согласно современным представлениям, плод можно рассматривать как гомотрансплантат; он чужероден по отношению к организму матери, так как половина его наследственного материала получена от отца. Существует много гипотез о причине преодоления тканевого барьера несовместимости в системе мать — плод, однако ни одна из них не имеет достаточно твердого научного обоснования. Следует признать, что в этих разделах иммунология поставила больше вопросов, чем решила.

Среди клинических форм иммунопатологии беременности наиболее изучена и занимает ведущее место гемолитическая болезнь плода и новорожденного, которая развивается вследствие несовместимости организмов матери и плода по различным эритроцитарным антигенам.

В настоящее время известно более 10 изосерологических систем эритроцитарных антигенов (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев гемолитическая болезнь плода и новорожденного вызывается сенсибилизацией матери антигенами системы резус и АВ0.

Значительно реже она возникает при несовместимости крови матери и плода по другим эритроцитарным антигенам.

Частота гемолитической болезни вследствие несовместимости крови по системе AB0 равна 1 : 200—256 родов [Таболин В. А., 1964]. По данным Dausset (1959), если учитывать все случаи ранней желтухи, поражение плода антителами системы AB0 наблюдается в 2—3 раза чаще, чем другими антителами. При гетероспецифической беременности развитие гемолитической болезни плода и новорожденного более часто наблюдается при наличии у матери 0(I) группы крови, у отца (и плода) — A(II) группы [Levine, 1943, и др.). Этот факт, по-видимому, можно объяснить более высоким титром анти-A антител по сравнению с титром анти-B антител и большей активностью антигена A. Кроме того, в настоящее время выяснено, что молекулярная масса α-частицы у лиц с 0(I) группой крови в 5 раз меньше, чем у лиц с указанной кровью B(III). Следовательно, при сочетании групп крови матери и плода 0 — A материнские анти-A антитела будут проникать через плаценту намного легче, чем при сочетании B — A. Групповые антигены системы AB0 обнаруживаются в эритроцитах зародыша на ранних стадиях его развития — с 5—6 нед беременности.

Агглютинабельная активность антигенов A и B новорожденного в 5 раз меньше, чем у взрослого человека. Групповые изоагглютинины α и β, в отличие от A и B антигенов, появляются в значительно более позднем периоде индивидуального развития [Косяков П. Н., 1974].

Различают две категории групповых антител-агглютининов: естественные, возникающие в процессе формирования организма, и иммунные, появляющиеся в результате иммунизации антигенами A или B. Помимо гемагглютининов в сыворотке крови здоровых людей встречаются групповые гемолизины, но в невысоком титре; чаще они образуются при AB0-изоиммунизации. Гемолизины α более активны, чем гемолизины β. Появление иммунных антител может быть вызвано либо переливанием несовместимой крови, либо беременностью и родами (или абортом).

ТАБЛИЦА 1

Эритроцитарные антигенные системы крови человека
(*сводные данные*)

Антигены	Антитела	Характер антител	Вероятность трансфузионных осложнений	Способность вызывать гемолитическую болезнь плода новорожденного
		Система AB0 (A, B, A_1, A_2, A_3, A_4, A_m, A_0, A_z, B, O, H)		
A	Анти-А »	Естественные — IgM Иммунные IgG агглютинины гемолизины	— Вероятно	— Частая причина гемолитической болезни при наличии у матери 0(I) гр. крови и явлений сенсибилизации
B	Анти-В »	Естественные — IgM Иммунные IgG агглютинины гемолизины	— Вероятно	— Вызывает гемолитическую болезнь при наличии у матери 0(I) группы крови и явлений иммунизации
H	Анти-Н	Естественные	—	Не вызывает
O	Анти-О	Естественные	—	Не вызывает
		Система Rh — Hr (D, C, E, d, c, e, D^w, D^u, C^w, C^x, C^u, E^w, E^u, E^T, e^s, e^i, f (ce), w (ce), G (CD))		
D	Анти-D	Иммунные	Вероятно	Наиболее частая причина гемолитической болезни

C	Анти-C	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
E	Анти-E »	Редко — естественные Иммунные	— Вероятно	— Не вызывает
c	Анти-c	Иммунные	Вероятно	Вызывает гемолитическую болезнь
e	Анти-e	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко, если есть, вызывают гемолитическую болезнь
V (ce^s)	Анти-V	Иммунные	Вероятно	Не вызывают
CD (G)	Анти-CD	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
f (ce)	Анти-f	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь

Система Келл
(K, k, Kp^a, Kp^b, Ku, Is^a, Is^b)

K	Анти-K	Иммунные	Вероятно	Вызывают гемолитическую болезнь; более часто при крови матери и плода, совместимой по AB0 и Rh
k	Анти-k	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь

Продолжение табл. 1

Антигены	Антитела	Характер антител	Вероятность трансфузионных осложнений	Способность вызывать гемолитическую болезнь плода новорожденного
Kp^a	Анти-Kp^a	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
Kp^b	Анти-Kp^b	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
Is^a Is^b	Анти-Is^a Анти-Is^b	Иммунные Иммунные	Нет Нет	Не вызывают Не вызывают
		Система Даффи (Fy^a, Fy^b)		
Fy^a	Анти-Fy^a	Иммунные	Вероятно	Вызывает редко
Fy^b	Анти-Fy^b	Иммунные	Нет	Не вызывает
		Система MNSs (M, N, M_1, N_1, S, s, V, (S^u), U, Hu, He, N_2, M^c, M^g, Tm, Si, M^k, M^v, Mi^a и т. д. — всего 29 антигенов)		
M	Анти-M Анти-M	Естественные (очень редко) Иммунные	Нет Вероятно	Не вызывает Чрезвычайно редко
N	Анти-N	Естественные	Нет	Не вызывает

N	Анти-N	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
S	Анти-S	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
s	Анти-s	Иммунные	Вероятно	Встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
Система P_p (P, P_1, P_2, $P_p^к$, Tj^a)				
P	Анти-P	Естественные (редко)	Вероятно	Описания не найдено
P_1	Анти-P_1	Естественные	Нет	Не вызывает
Система Лютеран (Lu^a, Lu^b)				
Lu^a	Анти-Lu^a	Естественные	—	—
	Анти-Lu^b	Иммунные	Не исключают	Описания не найдено
Lu^b	Анти-Lu^b	Иммунные	Вероятно	Антитела встречаются редко; если есть, то вызывают гемолитическую болезнь
Система Льюис (Le^a, Le^b)				
Le^a	Анти-Le^a	Естественные, редко иммунные	Вероятно	Описания не найдено
Le^b	Анти-Le^b	Естественные, редко иммунные	Вероятно	Описания не найдено

Известно, что целый ряд вакцин в связи с особенностями питательных сред, на которых выращиваются микробные культуры, содержат фактор А. Поэтому сенсибилизация женщины с первой ($0_{\alpha\beta}$) или третьей (B_α) группами крови возникает достаточно часто еще до беременности и вне связи с гемотрансфузией; она может быть вызвана в этих случаях повторными профилактическими вакцинациями.

Другими изосерологическими системами крови, с которыми могут быть связаны те или иные формы иммунопатологии беременности женщины, являются системы Келл — Челлано (Кк), Даффи$(F_y^a - F_y^b)$, Кидд (Ik^a), MNSs, Pp, Лютеран $(L_u^a L_u^b)$.

Антигены системы Келл формируются в эритроцитах зародышей также на ранних стадиях развития — на 6—7-й неделе. Они обладают сравнительно высокой иммуногенной активностью; антитела к ним могут возникать при несовместимых гемотрансфузиях или в процессе беременности. Как и при резус-несовместимой беременности, гемолитическая болезнь, обусловленная анти-Келл сенсибилизацией матери, развивается чаще и более тяжело в тех случаях, когда кровь матери и плода совместима по системе AB0 [Levine, 1943].

Антигены других систем эритроцитов появляются при следующих сроках развития, MN — на 5—6-й или 7—8-й неделе, Pp — на 6—7-й, Даффи — на 10—14-й и Кидд — на 17-й неделе.

Важно подчеркнуть, что по отношению к указанным антигенам также возникают иммунные антитела как при переливании крови, так и в связи с беременностью. Эти антитела могут проникать через плаценту и, следовательно, быть потенциально вредоносными для плода. В литературе описаны случаи гемолитической болезни новорожденных на почве несовместимости крови матери и плода по Келл-, Даффи-, Кидд-антигенам.

Однако из всех клинических форм гемолитической болезни, развивающейся в результате несовместимости крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, наиболее часто и наиболее тяжело протекает гемолитическая болезнь при резус-несовместимости.

СИСТЕМА КРОВИ Rh-Hr И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА РЕЗУС-ФАКТОРА И АНТИРЕЗУС-АНТИТЕЛ

Резус-фактор был открыт в 1940 г. в результате экспериментальных работ Landsteiner и Wiener с сывороткой крови, полученной от иммунизированных животных. Длительное время считали, что сыворотка от иммунизированных животных и сыворотка антирезус от человека выявляют один и тот же антиген-резус (D). Однако постепенно накапливающиеся данные показали, что антиген-резус крови человека не идентичен антигену, открываемому этими сыворотками в крови животных. По предложению Levine фактору, открытому Landsteiner и Wiener, дано название LW в честь первооткрывателей. Системе крови человека было оставлено историческое название — система резус-фактора.

С 1940 г. началось интенсивное изучение антигенных свойств крови человека. Было обнаружено, что резус-фактор представляет собой целую систему антигенов. По данным Landsteiner и Wiener (1941), Wiener и Soon (1946) существует три основных разновидности резус-фактора, качественно отличающиеся друг от друга: антиген D/Rh[1], содержащийся в крови 85% людей; антиген C(rh'), содержащийся в крови у 70% людей и антиген E(rh''), имеющийся у 30% людей. При наличии хотя бы одного из этих антигенов на эритроцитах человек является резус-положительным.

Как показали дальнейшие исследования, кровь резус-отрицательных лиц также не лишена антигенных свойств. В 1948 г. Haberman и Hill обнаружили в крови резус-отрицательного человека фактор Hr [Haberman et al., 1954]. Имеется три разновидности антигена Hr: антигены d, c, e — аллели антигенов D, C, E. Предполагают [Mollison, 1967], что фактор d является аморфной массой и не обладает способностью вызывать образование антител. Антиген c (hr) открыт Levine (1945 г.); он встречается в крови 85% людей, обладает выраженными антигенными

[1] D, C, E — по номенклатуре Fisher и Race (1944), Rh_0, rh', rh'' — по номенклатуре Wiener (1943).

свойствами. В литературе описано немало случаев гемолитической болезни вследствие несовместимости крови матери и плода по антигену с. Антиген e(hr") открыт Mourant (1946 г.), встречается в крови 98% людей и обладает слабыми антигенными свойствами.

Согласно предположению Fisher и Race (1944), наследование резус-антигенов определяется серией аллельных генов, расположенных тесно на одной хромосоме, причем гены D и d, C и c, E и e находятся во взаимоисключающих отношениях, т. е. при наличии антигена D на хромосоме отсутствует ген d и наоборот. Присутствие D-антигена на эритроцитах обусловлено геном D, который имеет аллель d. Таким образом, может быть три генотипа: DD — гомозиготный, Dd — гетерозиготный и dd — гомозиготный. Все три гена одной хромосомы наследуются одновременно. Однако связь их при этом иногда нарушается, в частности тогда, когда происходит кроссинговер, т. е. перекрест хромосом.

По мнению Wiener (1951), наследование резус-антигенов идет не по отдельным антигенам D, C, e, а целым комплексом антигенов, соединенных вместе — «DCe».

Принимая во внимание 6 основных аллелей антигенов системы резус, выделяют 8 основных их комбинаций (табл. 2). Однако различные сочетания генов резус встречаются не с одинаковой частотой. Наиболее часто среди европейского населения встречаются три комбинации хромосом: CDe (R^1), cDE (R^2) и cde(r).

ТАБЛИЦА 2

Частота Rh-генов

(*Mollison, 1967*)

Короткие обозначения (Wiener)	CDE-номенклатура (Fischer-Race)	Частота	Короткие обозначения (Wiener)	CDE-номенклатура (Fischer-Race)	Частота
R^1	CDe	0,4076	r"	cdE	0,0119
r	cde	0,3886	r'	Cde	0,0098
R_0	CDE	0,1411	R^z	CDE	
R	cDe	0,0257	r^y	CdE	Редко

Если принять во внимание, что ребенок наследует по одному гену от каждого родителя, то существует по крайней мере 36 возможных генотипов системы резус (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Вероятная частота гомо- и гетерозиготных типов крови в зависимости от сочетаний антигенов системы резус
(*Jouvenceaux и Michand, 1961*)

Фенотип	Наиболее часто встречающийся генотип	Частота, %
CCDee	CDe/CDe	95
CcDEe	CDe/cDE	91
ccDEE	cDE/cDE	85
CcDee	CDe/cde	92
ccDEe	cdE/cde	94

К сожалению, в настоящее время полностью определить генотип человека по системе резус не представляется возможным в виду отсутствия антисыворотки анти-d. Поэтому можно говорить лишь о вероятном генотипе, устанавливая, с учетом других имеющихся антигенов, степень вероятности той или иной комбинации [Dausset, 1959].

Сложность системы резус обусловливается большим количеством мутаций каждого гена. Описан целый ряд антигенов, которые относятся к системе резус, но обладают несколько отличными от основных антигенов свойствами.

Практически важный вариант антигена D — антиген D^u обладает более слабыми антигенными свойствами, дает реакцию агглютинации не со всеми сериями анти-D. По данным Т. М. Пискуновой (1972), частота фактора D^u составляет 1,05%, чаще всего он встречается в фенотипах CD^ue, cD^uE.

Один из мутантов антигена C — антиген C^w открыт Callender и Race в 1946 г., чаще всего он встречается в фенотипе C^wDe. Stratton и Reuton (1954) описали случай гемолитической болезни вследствие несовместимости крови по антигену C^x. Race и соавт. в 1951 г. обнаружили антиген C^u. Greenwalt и San-

ger (1955) описали редкий вариант антигена E, который они обозначили E^w. Антиген E^u был описан Ceppellini (1950).

Как показали исследования, варианты резус-D^u, C^u, E^u не способны стимулировать образование специфических антител; по отношению к ним образуются антитела анти-D анти-C и анти-E. По мнению П. Н. Косякова (1974), эти факты дают основания считать, что антигены D^u, C^u, E^u качественно не отличаются от соответствующих антигенов D, C, E, являясь их слабо выраженными вариантами. Все другие варианты антигенов резус — D^w, C^w, C^x. E^w и др. характеризуются качественными антигенными различиями; по отношению к ним получены специфические антитела.

Кроме описанных антигенных вариантов системы резус, были обнаружены антигены, представляющие собой комплексы двух антигенов, характеризующиеся новыми серологическими свойствами. Так, в настоящее время установлено, что антиген V возникает при комбинации антигенов ce^s (e^s — разновидность антигена e) и встречается чрезвычайно редко. Allen и Tippett (1958) обнаружили эритроциты, которые реагировали с сывороткой анти-CD, но не с анти-D и анти-C. Они описали антиген G, который присутствует на эритроцитах в комбинации антигенов CD. П. Н. Косяков (1974) считает, что комплексные антигены не являются простой смесью двух или трех антигенов. В результате комбинации возникает новый антиген, обладающий другими серологическими свойствами. Наследование комплексных антигенов происходит под контролем комбинации различных генов, а их образование зависит от особого расположения генов в хромосоме.

Антигены системы резус, будучи введенными в организм людей с резус-отрицательной кровью, вызывают у них выработку антирезус-антител.

По мнению Т. Г. Соловьевой (1963), Potter (1946), резус-фактор имеет равномерное распределение среди различных групп населения независимо от пола и возраста.

По данным Calvin и соавт. (1946), резус-фактор по своей природе является липопротеинэллинином.

Dodd и соавт. (1964) нашли, что иммунологическую детерминанту антигена резус-D определяют D-галактоза, D-глюкоза, N-ацетилгалактозамин и N-ацетилнейраминовая кислота. В 1965 г. Green представил убедительные данные о том, что резус-фактор является протеином. Из-за большой лабильности антигена резус он в очищенном виде из эритроцитов человека еще не получен. В основе существования большого числа качественно отличающихся друг от друга разновидностей антигенов резус лежат, по-видимому, тонкие биохимические отличия. Однако конкретные характеристики этих особенностей отсутствуют.

В настоящее время нет убедительных данных, которые бы определенно свидетельствовали о наличии или отсутствии антигенов системы резус в лейкоцитах, тромбоцитах, в фиксированных клетках тканей, а также в жидких средах организма. Данные по этому вопросу крайне противоречивы.

По мнению П. Н. Косякова (1974), антигены резус в отличие от групповых антигенов А и В если и переходят в жидкости организма, то в столь незначительном количестве, что с помощью современных методов исследования они не обнаруживаются. Отсутствие антигена резус в жидкостях организма является следствием нерастворимости его в воде. Следовательно, сыворотка или плазма крови плода, а также амниотическая жидкость не в состоянии осуществить в должной мере нейтрализующую функцию в отношении антител резус, проникающих из организма матери. Этим, и не без оснований, объясняют тот факт, что гемолитическая болезнь плода и новорожденного в большинстве случаев связана с резус-фактором.

Дифференциация резус-фактора начинается в ранние сроки внутриутробного развития. По данным В. А. Струкова (1952), Potter (1947), Stratton (1948), он обнаруживается у плода в 8—9 нед беременности. В 1954 г. Furuhata и соавт. представили данные о высокой степени активности антигенов резус в эмбриональном периоде. К 5—6-му месяцу внутриутробного развития степень агглютинабельности резус-положительных эритроцитов достигает 300% по сравнению с теми же показателями у взрослых людей, в то время как степень активности

агглютиногенов A, B, M и др. в эритроцитах плода намного ниже активности у взрослых.

Признано, что в крови человека естественные антитела по отношению к резус-фактору отсутствуют, хотя в литературе имеются отдельные сообщения о выявлении у некоторых резус-отрицательных лиц естественных антител, которые, однако, по своим свойствам отличаются от иммунных.

Имунные антирезус-антитела появляются в организме в ответ на попадание резус-антигена либо после переливания резус-несовместимой крови, либо после родоразрешения резус-положительным плодом. Наличие в крови резус-отрицательных лиц антирезус-антител является показателем сенсибилизации организма к резус-фактору.

Появление антител у резус-отрицательных людей подчинено различным условиям: повторности попаданий антигена, интервалу между ними, количеству антигена, толерантности организма и т. д. По данным Т. Г. Соловьевой (1956), выработка антител наблюдается через 3—5 мес и позднее с момента попадания антигена в кровоток. Сенсибилизация организма усиливается по мере продолжающегося действия антигена.

Имунные антитела относятся к классу глобулинов M, G и A. На основании различия серологических свойств антитела делят на «полные», или солевые агглютинины, и «неполные». «Полные» антитела характеризуются способностью агглютинировать эритроциты, находящиеся в солевой среде. Они обычно выявляются на ранних стадиях имунного ответа и относятся к фракции IgM. Молекулы «полных» антител обладают большими размерами. Их относительная молекулярная масса равна 1 000 000, что препятствует их прохождению через плацентарный барьер. Поэтому эти антитела не играют большой роли в развитии гемолитической болезни у плода.

«Неполные» антитела (блокирующие и агглютинирующие) реагируют с эритроцитами в коллоидной среде, в сыворотке, в альбумине. Они относятся к фракциям IgG и IgA. По данным Adinolfi и соавт. (1966), примерно 1 из 10 проб анти-резус сыворотки содержит наряду с IgG-антителами небольшое коли-

чество IgA-антител. «Блокирующие» антитела обладают способностью сенсибилизировать эритроциты без их агглютинации. По мнению Wiener (1944), блокирующие антитела одновалентны, агглютинирующие — двухвалентны. Поэтому двухвалентные антитела ведут к склеиванию, одновалентные препятствуют этому процессу, так как заполняют единственную валентность резус-положительным эритроцитом.

По мнению некоторых исследователей, более вероятно, что обе соединяющие стороны молекулы антитела расположены слишком близко между собой по отношению к центру соединения всей молекулы. Очевидно, поэтому они могут реагировать только с одним эритроцитом — происходит блокирование, а не агглютинация. IgG-антитела обладают меньшей молекулярной массой, чем «полные» антитела, их относительная молекулярная масса 160 000. Поэтому они легко проникают через плаценту и являются основной причиной развития гемолитической болезни у плода.

Н. С. Дробышева в 1948 г. описала антитела, получившие название «скрытых». Этот вид антител относится к «неполным», находящимся в сыворотке крови в высокой концентрации, которая и препятствует их определению. Этот вид антител встречается у 5% резус-сенсибилизированных лиц.

Наиболее распространенными способами выявления антирезус-антител являются прямая и непрямая пробы Кумбса с применением антиглобулиновой сыворотки. Выявлению антител, особенно при слабой реакции, способствует применение эритроцитов, предварительно обработанных энзимами — трипсином, химотрипсином, папаином и др. [Королева А. М., 1959, и др.].

Об активности антител судят по их титру. Однако титр и биологическая активность антител не обязательно совпадают, так как указанный титр обычно характеризует зафиксированное количество антител в реакции с эритроцитами и не указывает на количество свободных антител в растворе. Реакция взаимодействия антигена с антителом является обратимой и подчинена закону действия масс: антиген + антитело $\rightleftarrows$ (антиген — антитело). Реакция протекает до на-

ступления равновесия между свободными и связанными антителами. При высокой связывающей способности антител при одних и тех же выявляющих эритроцитах титр их будет более высоким, чем у антител низкой связывающей способности, хотя их концентрации будут одинаковы. Как показали исследования Hughes-Jones (1967), если взять концентрацию 1 мкг/мл двух антител с различной связывающей способностью: $K_1^* = 1 \times 10^7$ л/моль$^{-1}$; $K_2 = 1 \times 10^9$ л/моль$^{-1}$, то в первом случае титр антител будет равен 1 : 2, во втором — 1 : 22. При средней связывающей способности (10^8 L/mole^{-1}) титр антител 1 : 1 соответствует концентрации, равной 0,00001 мкг/л.

Кроме связывающей способности антител на реакцию между антигеном и антителом влияют pH среды и температура, при которых протекает реакция. На величину титра антител оказывают влияние выявляющие эритроциты. Rochna и Hughes-Jones (1965), используя меченную ^{125}I антиглобулиновую сыворотку, обнаружили, что число антигенных сторон на эритроцитах различных фенотипов различно (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Число антигенных сторон эритроцитов различных фенотипов
(*Mollison, 1967*)

Фенотип	Возможный генотип	Число антигенных сторон
CcDee	CDe/cde	9900—14600
ccDee	cDe/cde	12000—20000
ccDEe	cDE/cde	14000—16600
CCDee	CDe/CDe	14500—19300
CcDEe	CDe/cDE	23000—31000
ccDEE	cDE/cDE	15800—33300

Эритроциты с большим числом антигенных сторон при прочих равных условиях будут связывать бóльшее число антител.

* K — константа равновесия в реакции, при которой устанавливается равновесие между свободными и связанными антителами.

ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУС-ФАКТОРА В РАЗВИТИИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

В настоящее время процесс сенсибилизации организма рассматривается на основании клональной теории Burnet (1959). При попадании антигена в кровоток происходит его соединение с Т-лимфоцитами. Лимфоциты, затронутые антигеном, начинают размножаться — образуется клон лимфоидных клеток. Однако дифференцировка лимфоцитов отсутствует, освобождения антител не происходит. Размножающиеся лимфоидные клетки действуют как «клеточная память». В результате небольшого вторичного стимула они активизируют находящиеся в лимфатических узлах недолговечные лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и начинают вырабатывать специфические антитела.

Резус-фактор обладает выраженными антигенными свойствами. По данным Mollison (1967), одно переливание резус-положительной крови резус-отрицательному реципиенту стимулирует образование антител у 50% людей, причем нередко относительно небольшое количество крови может служить первичным стимулом сенсибилизации.

К иммунизации резус-отрицательного человека может привести не только внутривенное, но и внутримышечное введение крови. Иммунизация женщин с резус-отрицательной кровью чаще всего наступает в результате беременности и родов плодом с резус-положительной кровью.

Как показали многочисленные исследования [Dudok et al., 1967; Hughes-Jones, Mollison, 1968, и др.], эритроциты плода определяются в материнском кровотоке в III триместре беременности довольно регулярно, но иммунизация не наступает. По мнению Freda (1962), критический уровень или доза антигена, необходимая для вызывания иммунного ответа у беременных, намного выше, чем у небеременных женщин. Поэтому, несмотря на наличие в кровотоке матери эритроцитов плода, иммунизация наступает чрезвычайно редко.

По мнению большинства исследователей, наиболее вероятное время получения первичного стимула —

послеродовой период [Clarke, 1966; Hollan, 1971, и др.].

Finn и соавт. (1963) убедительно показали, что различные оперативные вмешательства в родах, особенно ручное отделение последа, кесарево сечение, намного увеличивают трансплацентарный переход эритроцитов плода в кровь матери. В связи с выраженной антигенностью резус-фактора, у большого числа резус-отрицательных женщин в результате трансплацентарного перехода эритроцитов плода развивается иммунизация. Как показали исследования Woodrow и соавт. (1968), у резус-отрицательных женщин, родивших резус-положительных детей, совместимых с кровью матери по системе АВ0, частота иммунизации зависит от величины трансплацентарного кровотечения. При отсутствии эритроцитов плода в крови матери сразу после родов иммунизация наблюдалась у 3,1% женщин. При определении в крови матери до 0,25 мл крови плода в дальнейшем антитела были выявлены у 9,4% женщин. По данным McConnell (1966), при трансплацентарном переходе от 0,25 до 3 мл плодовой крови, иммунизация наблюдается у 20% матерей, при большем количестве крови плода, попадающей в кровь матери, иммунизация выявлена у 50% женщин.

По данным Gorman и соавт. (1967), после первой беременности резус-положительным плодом сенсибилизируется 10% резус-отрицательных женщин. Если резус-отрицательная женщина избежала иммунизации при первой беременности, то при последующей беременности плодом с резус-положительной кровью она вновь в 10% случаев имеет возможность стать иммунизированной. Рождение ребенка с резус-положительной кровью, не совместимой с кровью матери по системе АВ0, снижает возможность иммунизации.

Влияние АВ0-несовместимости на развитие резус-иммунизации отмечено многими исследователями [Волкова Л. С., 1970; Stern et al., 1956; Race и Sanger, 1968, и др.]. Механизм защитного действия АВ0-несовместимости против резус-иммунизации не совсем ясен. По-видимому, он не связан с разрушением АВ0-несовместимых клеток, так как иммунизация представляет собой строго специфический процесс.

По мнению Stern и соавт. (1961), защитное действие АВ0-несовместимости связано с «клональным» соревнованием за антиген. Так, если резус-отрицательному реципиенту с 0(I) группой крови ввести резус-положительную кровь А(II) группы, то вследствие большего содержания антител анти-А в крови реципиента антиген А будет связываться с антителами анти-А и резус-антиген не достигнет иммунокомпетентных клеток. Другое объяснение механизма защитного действия АВ0-несовместимости состоит в том, что антитела системы АВ0 разрушают несовместимые клетки в местах ретикулоэндотелиальной системы, где нет иммунокомпетентных клеток, например в печени [Woodrow et al., 1968].

Как уже указывалось, иммунизация после первых родов развивается у 8—10% резус-отрицательных женщин.

К сенсибилизации организма к резус-фактору могут вести не только роды. Причиной ее нередко является самопроизвольное либо искусственное прерывание беременности у резус-отрицательных женщин [Волкова Л. С., 1970, Murray et al., 1970]. Иммунизация в этом случае наступает, по данным Bowman (1971), у 3% женщин.

По статистическим данным резус-несовместимость встречается в 9,5 — 13% всех браков [Бакшт Г. А., Дробышева Н. С., 1951; Levine, 1944, и др.]; частота гемолитической болезни — намного ниже.

По данным Т. Г. Соловьевой (1956), иммунизация наступает у 1 из 10—25 резус-отрицательных женщин [Соловьева Т. Г. 1956; Полякова Г. П., 1957; Levine, 1944; Mollison, 1951]. Очевидно, для развития резус-сенсибилизации необходимы еще какие-то условия, кроме поступления в кровь резус-антигена. Попытки объяснить различия в иммунизации с позиций свойств резус-фактора оказались неудачными. Owen и соавт. (1954) и др. считают, что различная чувствительность к резус-антигену является следствием приобретенной толерантности. В этом случае резус-отрицательная женщина, родившаяся от резус-положительной матери, не сенсибилизируется к резус-фактору. Однако в некоторых исследованиях эта закономерность не подтверждена. Более того, как

показали Hindemann и Modly (1973), около 5% новорожденных сенсибилизируются в процессе родов при сочетании резус-отрицательный ребенок — резус-положительная мать.

По мнению Т. Г. Соловьевой (1956), повышенная чувствительность к резус-фактору есть проявление гипераллергической реакции организма.

Woodrow и соавт. (1968) считают, что на развитие сенсибилизации, кроме трансплацентарного перехода эритроцитов, влияют группа крови и генотип по резус-фактору у плода. Кроме того, имеют значение пол плода, иммунологическая толерантность организма матери, снижение иммунологической реактивности организма во время беременности, генетические факторы.

При изучении причин возникновения сенсибилизации мы принимали во внимание положение Nevanlinna (1953) о том, что беременность, при которой впервые выявлены антитела, не является первичным стимулом, приводящим к иммунизации. Выявление антител во время настоящей беременности, особенно в ее начале, свидетельствует о том, что первичный иммунный стимул получен женщиной при предыдущей беременности.

При изучении анамнеза наблюдаемых нами женщин обнаружено, что 37,5% из них были сенсибилизированы переливанием крови без учета резус-принадлежности. Гемотрансфузии производили чаще в детстве при тонзиллэктомии, лечении фурункулеза, детских инфекционных заболеваний, ювенильных кровотечений, при различных оперативных вмешательствах. У большинства женщин уже первый ребенок был с выраженной гемолитической болезнью. После предыдущих родов сенсибилизация наступила у 10% женщин, что примерно соответствует данным литературы. У 13,6% женщин сенсибилизация наступила после искусственного прерывания беременности, у 7,5% — после самопроизвольного выкидыша. У 59 женщин мы не смогли установить определенную причину сенсибилизации, так как антитела у них были обнаружены после родов и абортов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более строгого подхода к прерыванию первой беременности у

женщин с резус-отрицательной кровью, особенно после 8-недельного срока беременности.

Какими бы ни были пути развития сенсибилизации, иммунное состояние, возникнув, остается на всю жизнь. У женщины, сенсибилизированной к резус-фактору, уже при первой беременности у плода может развиться гемолитическая болезнь.

ВЛИЯНИЕ ИЗОИММУНИЗАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Изоиммунизация оказывает неблагоприятное влияние не только на развивающийся плод, но и на течение беременности. Одним из частых осложнений при изоиммунизации материнского организма является угроза прерывания беременности [Старовойтов И. М., 1953]

Г. И. Иоффе-Голубчик (1956) сообщает о возможности развития у беременных тяжелой формы анемии, вызванной несовместимостью крови матери и плода.

По данным Л. В. Тимошенко и соавт. (1968), у женщин, сенсибилизированных к резус-фактору, отмечается значительное нарушение функционального состояния печени, зависящее от степени сенсибилизации, характерными являются гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, увеличение γ-фракции глобулинов, снижение протромбино-образовательной функции печени, имеют место изменения обмена холестерина.

По мнению И. И. Грищенко и В. А. Шилейко (1971), у изоиммунизированных женщин изменение содержания белков крови, особенно глобулинов и альбуминов, свидетельствует о дисфункции печени. Нарушение синтеза белков зависит не только от печеночной недостаточности, но и от угнетения функции коры надпочечников, регулирующей белковый обмен.

Имеются данные об изменении при изосенсибилизации содержания электролитов и микроэлементов в крови.

Наиболее разноречивы сведения о связи резус-сенсибилизации с поздним токсикозом беременных. По данным В. Е. Дашкевич (1973), поздний токсикоз у изоиммунизированных женщин встречается в 16,4%, у неиммунизированных — в 10,8% случаев.

При отечной форме гемолитической болезни плода частота позднего токсикоза составляет 41,3%. По наблюдениям С. Э. Гансбург и В. А. Таболина (1963), у большинства матерей, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни, беременность была осложнена поздним токсикозом. И. А. Штерн и соавт. (1963), в свою очередь, показали, что при осложнении беременности тяжелым токсикозом все дети родились с отечной формой гемолитической болезни. Однако по данным И. Р. Зака (1961), Lacomme и соавт. (1957), частота позднего токсикоза у изоиммунизированных женщин не отличается от таковой у беременных контрольной группы.

С точки зрения ряда исследователей, при тяжелой форме гемолитической болезни плода у матери развивается не нефропатия, а синдром, напоминающий поздний токсикоз — так называемый «псевдотоксикоз» [Hirsch, Mark, 1964; Nicolay, Gainey, 1964], или «материнский синдром» при изоиммунизации [Тагунова Г. А. и соавт., 1963]. По мнению И. И. Грищенко и В. А. Шилейко (1971), не совсем верно трактовать в подобных случаях нефропатию как проявление токсикоза. Логично предположить, что развитие водянки у плода и нефропатии у матери является следствием резко выраженной иммунизации. Для решения вопроса о том, что является первичным — токсикоз беременных или универсальный отек плода,— необходимы дальнейшие клинические исследования. Однако уже сейчас ясно, что при сочетании изоиммунизации и токсикоза прогноз для плода всегда является неблагоприятным. Из 280 сенсибилизированных женщин, находившихся под нашим наблюдением, у 185 (66,07%) беременность протекала с различными осложнениями (табл. 5). Как видно из таблицы, к наиболее частым осложнениям беременности относятся угроза ее прерывания, анемия, ранний и поздний токсикозы. Нередко отмечалось сочетание различных осложнений у одной и той же беременной. Наиболее частыми сочетаниями были угроза прерывания беременности и ранний токсикоз, анемия и нефропатия с многоводием. Как правило, при сочетанных осложнениях отмечались наиболее тяжелые формы гемолитической болезни плода. У 5 женщин не-

ТАБЛИЦА 5

Частота и характер осложнений беременности у нзоиммуннзнрованных женщнн

Характер осложнений беременности	Число наблюдений	Частота, %
Угроза прерывания беременности	66	23,5
в том чнсле: в I половнну	39	13,9
во II половнну	27	9,6
Анемия беременных	58	20,7
Токснкоз I половины беременностн	49	17,5
Токснкоз II половнны беременностн	52	18,5
в том чнсле: водяика	25	8,9
нефропатня	27	9,6
Миоговодне	15	5,3
Маловодне	6	2,1

фропатия протекала с резко выраженными отекамн, во всех случаях у плодов развнлась анасарка. У 7 женщин произошла антенатальная гибель плода в связи с отечной формой гемолитической болезни при сроке беременностн от 24 до 32 нед.

Большая частота осложнений беременности нмела место, несмотря на своевременную госпнтализацню н дннамнческое наблюдение, что несомненно связано с выраженной сенсибилнзацней и является клннническим проявленнем изонммуннзации. Осложненное теченне беременности наблюдалось не только у женщнн, родивших детей с тяжелой формой заболевания, но и у сенснбнлнзированных беременных, дети которых прн рожденнн былн здоровы. Все наблюдаемые женщины с явлениями изоиммунизации получалн десенсибнлизирующую терапню; из ннх 4 курса лечення получнли 153 женщнны, 3 курса — 66 женщин, 2 курса — 30 и 1 курс — 31 женщнна. Кроме неспецифнческой десенсибилнзирующей тераnнн, 53 женщннам произведена пересадка кожного лоскута отцовского аллотипа в сроки беременности от 8 до 28 нед, 50 женщнн получалн предннзолон по 5 мг ежедневно с 26—28 нед беременности.

Разлнчные осложнення родового акта нмели место у 92 (32,8%) женщнн (табл. 6).

Из 13 женщнн со слабостью родовой деятельности у 3 роды закончены операцией кесарева сечения,

ТАБЛИЦА 6

Частота осложиеиий в родах у изоиммуннзированиых женщнн

Характер осложнений	Число наблюдений	Частота %
Преждевремениое излнтие околоплодиых вод	29	27,1 *
Слабость родовой деятельности	13	4,6
Частнчиая отслойка иизко расположенной плаценты	4	1,4
Кровотечение в последовом и раиием послеродовом пернодах	18	6,4
Сомиеиие в целости плаценты	14	5,0
Подозреиие иа иесостоятельиость рубца на матке после кесарева сечения	12	4,2
Клииически узкий таз	2	0,7
Предлежание плаценты	2	0,7
Поперечиое положеиие плода после амииотомии	2	0,7
Выпадеиие пуповииы при тазовом предлежаиии	1	0,3

* К числу самопроизвольиых родов (107).

у 2 — вакуум-экстракцией плода. У 3 женщин слабость родовой деятельности сочеталась с преждевременным излитием околоплодных вод, а у 2 — с кровотечением в раннем послеродовом периоде. Обращает на себя внимание большое количество кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах, а следовательно, и высокая частота операции ручного вхождения в полость матки. У 14 женщин ручное обследование матки произведено в связи с дефектом плацентарной ткани. Кесарево сечение было произведено у 20 женщин, из них у 12 в связи с подозрением на несостоятельность рубца на матке после предыдущей операции, у 2 — по поводу клинически узкого таза, у 2 — в связи с предлежанием плаценты, у 3 показанием являлась упорная слабость родовой деятельности, у 1 — поперечное положение плода.

Таким образом, при изоиммунизации, особенно при тяжелых ее проявлениях, во время беременности и родов наблюдается ряд осложнений, которые отражаются на здоровье женщины.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (по старой классификации — фетальный эритробластоз) является сравнительно хорошо изученной формой патологии, которая этиологически связана с иммуноконфликтной реакцией между организмами матери и плода.

Патогенез гемолитической болезни. В настоящее время патогенез гемолитической болезни представляется следующим. Гемолитическая болезнь развивается в результате проникновения материнских антител через плаценту к плоду. Резус-антитела вступают в реакцию с резус-положительными эритроцитами плода, что ведет к их гемолизу. Развивающаяся анемия вызывает компенсаторную реакцию организма, возникновение очагов экстрамедуллярного кроветворения с последующей гепатоспленомегалией. Продукты распада эритроцитов стимулируют костный мозг к образованию молодых, незрелых форм красной крови. В результате превалирования процесса разрушения эритроцитов над гемопоэзом у плода развивается анемия.

Появление и усиление желтухи при гемолитической болезни связано с увеличением в крови новорожденного содержания непрямого билирубина. При ограниченной возможности печени в отношении перевода непрямого билирубина в прямой, переработка продуктов распада эритроцитов оказывается для нее большой нагрузкой. В связи с этим наблюдается быстрое накопление непрямого билирубина. Последний обладает токсическими свойствами и не выводится почками [Таболин В. А., 1964; Talafant, 1956]. Токсичность его проявляется в нарушении тканевого метаболизма за счет выключения дыхательных ферментов и процессов фосфорилирования [Василевская Н. Л., 1963, Day, 1956 и др.]. В результате «перегрузки» печени железом, билирубиновыми пигментами и развивающегося фиброза [David et al., 1976] нарушается ее функция, особенно синтез белков, что ведет к гипопротеинемии и к усилению проницаемости сосудов. Возникающая сердечная

недостаточность и увеличенная печень приводят к застою в большом круге кровообращения, к выпотеванию жидкости в ткани и полости — развивается анасарка.

В этой схеме патогенеза гемолитической болезни имеются неясные положения, объяснить которые до настоящего времени не представляется возможным. В частности, неясно, каким образом у плода развивается гемолитический процесс, так как «неполные» антитела, «ответственные» за развитие гемолитической болезни, не являются гемолизинами. Skrzypulec и Wawryk (1973) попытались ответить на этот вопрос, предложив теорию этиологии и патогенеза гемолитической болезни, которая состоит в следующем. Материнские анти-D антитела, проходя через плаценту, реагируют с ее антигеном-D, в результате чего образуются комплексы «антиген + антитело (D^k). К ним вырабатываются анти-D^k антитела, являющиеся иммуноглобулинами типа гемолизинов. Проникая через плаценту, анти-D^k антитела вызывают гемолиз эритроцитов плода. Однако эта теория еще нуждается в экспериментальной и клинической проверке.

До настоящего времени отсутствуют убедительные данные о причине многообразия клинических форм гемолитической болезни. Возможно, что оно зависит от компетентности защитных механизмов, способствующих сохранению беременности, индивидуальных в каждом конкретном случае. Этот процесс может быть представлен в следующем виде. На пути проникновения антител к плоду находится плацента, антитела вступают в реакцию взаимодействия с ее резус-антигеном, который имеется в достаточном количестве [Волкова Л. С., 1970; Pozzi и Marzetti, 1962]. Происходит связывание антител, этот процесс продолжается до тех пор, пока по закону действия масс не наступит равновесие, после чего избыток антител проникает к плоду и, возможно, в околоплодные воды [Волкова Л. С., 1970, Prokop et al., 1969]. В околоплодных водах происходит связывание антител. В том случае, если плод является активным «выделителем» антигена, большое количество антител связывается в околоплодных водах и меньше их поступает в кровоток плода. На этот процесс оказывает влия-

ние реактивность материнского организма, его способность вырабатывать антитела большей или меньшей связывающей способности, степень проницаемости плаценты, срок беременности, при котором начали действовать антитела, генетические факторы.

Классификация и клиническая характеристика основных форм гемолитической болезни. Согласно наиболее применяемой классификации выделяется три основные формы гемолитической болезни: 1) гемолитическая анемия без желтухи и водянки; 2) гемолитическая анемия с желтухой; 3) гемолитическая анемия с желтухой и водянкой.

Гемолитическая анемия без желтухи и водянки — наименее распространенная и наиболее легкая форма заболевания. Основным ее симптомом является бледность кожных покровов в сочетании с низким количеством гемоглобина и эритроцитов. Отмечаются небольшое увеличение печени и селезенки, петехиальные высыпания. По мнению Schwenzer (1953), анемия развивается не столько за счет гемолиза, сколько в результате торможения функции костного мозга и задержки выхода из него незрелых и зрелых форм эритроцитов. Диагноз устанавливают на основании клинической картины и определения количества гемоглобина и эритроцитов в крови. Дети нередко выздоравливают без лечения. В случае более тяжелой анемии показаны переливания крови.

Гемолитическая анемия с желтухой — более тяжелая и более частая форма гемолитической болезни. Важнейшими симптомами ее являются анемия, желтуха, гепатоспленомегалия. В тяжелых случаях наблюдаются симптомы поражения центральной нервной системы. При рождении ребенка нередко обращает на себя внимание желтушное окрашивание околоплодных вод, первородной смазки, кожных покровов. По данным Н. Л. Василевской и соавт. (1958), Potter (1947) и др., анемия чаще носит нормохромный или гиперхромный характер и обычно не достигает выраженной степени, возможно, за счет высокой репарационной активности костного мозга и очагов экстрамедуллярного кроветворения. Эритробластоз, не являясь постоянным признаком, служит показателем тяжести заболевания. Появление и усиление

желтухи обусловлены повышением в крови уровня непрямого билирубина.

По мнению Polacek (1961), в развитии заболевания играет роль не количество билирубина в момент рождения, а интенсивность почасового прироста его содержания. При гемолитической желтухе он колеблется от 8,5 — 17,1 мкмоль/л (от 0,5 до 1,0 мг%); у здоровых детей — до 3,2 мкмоль/л (0,19 мг%).[1] По мере нарастания желтухи состояние ребенка ухудшается, появляются симптомы, указывающие на поражение нервной системы. К ним относятся судорожные подергивания, нистагм, гипертонус и др.; развиваются симптомы «ядерной желтухи». Критический уровень непрямого билирубина, при котором развивается ядерная желтуха, равен 307,8—342,0 мкмоль/л (18—20 мг%). [Персианинов Л. С. 1964, Таболин В. А., 1967]. У недоношенных детей с гемолитической болезнью его величина составляет 153,9—205,2 мкмоль/л (9—12 мг%).

Работами В. А. Таболина установлено, что параллелизм между нарастанием содержания билирубина в крови и падением концентрации гемоглобина отсутствует. Это заставляет сделать предположение о том, что при гемолитической болезни увеличение содержания билирубина в крови происходит не только за счет гемолиза, но и в результате глубокого поражения печени.

Гемолитическая анемия с желтухой и водянкой (универсальный отек) — наиболее тяжелая форма гемолитической болезни. Дети с универсальным отеком обычно рождаются мертвыми или погибают вскоре после рождения. Лишь в последние годы появились сообщения об успешном лечении легких форм универсального отека [Персианинов Л. С., 1960; Тимошенко Л. В. и соавт., 1968; David et al., 1966]. Наиболее выраженными симптомами заболевания являются общий отек — анасарка, асцит, значительная анемия, менее резко выраженная желтуха, гепатоспленомегалия, гемодинамические нарушения (гиперволемия, повышение венозного давления, застой в малом и

[1] Здесь и далее первые цифры даны по системе СИ, в скобках — старые единицы (прим. ред.)

большом круге кровообращения, сердечно-легочная недостаточность). Часто прн этой форме заболевания наблюдается геморрагнческнй снидром. Несмотря на выражеиность клинической картины, провести четкую грань между различиыми формамн гемолитнческой болезии ие представляется возможным. Л. С. Волкова по сочетаиию и выражениости ведущих симптомов предлагает выделять пять ее клиинических форм: универсальный отек, отечно-желтушную, отечно-желтушио-анемнческую, желтушиую и желтушно-аиемическую. Миогне авторы пришли к выводу, что деление иа формы гемолитической болезии ие позволяет выделить одиородиые группы наблюдеиия. Более целесообразио выделенне ие отдельиых форм гемолитической болезии, а деление ее по степеням тяжести, рассматривая прн этом различные формы как стадии одиого процесса.

По мнеиию Tovey (1969), на основании определеиия концентрации гемоглобнна в крови пуповииы можно выделить 4 степенн тяжести гемолитнческой болезии: легкую — содержание гемоглобиеа больше 110 г/л, средиюю — концентрация гемоглобина от 80 до 110 г/л, тяжелую — содержаине гемоглобина меньше 80 г/л н мертворождение.

При сравнительных исследованнях эти классификации ие удовлетворяют предъявляемым к иим требоваииям, так как затрудияют выделенне отдельных групп иаблюдения. В клинике в одну и ту же группу попадают дети с тяжелыми и легкими проявлеииями заболеваиия. Выделеиие степеии тяжести гемолитической болезии только на основании содержаиия гемоглобина в крови пуповины также недостаточно, так как нередко аиемня не является ведущим симптомом. Диагноз гемолитической болезни иоворожденного мы ставнли, учнтывая даниые клиинической картины и комплексиого исследования, включающего определение групповой и резус-прииадлежности ребенка, уровня гемоглобина и иепрямого билнрубииа в крови пуповииы, степенн эритробластоза в пернферической крови. При обследоваиии мы обращали внимание на окраску склер, кожиых покровов, размеры печеии, селезенки. Клиническое состояние новорождеиных оцеиивали по шкале Апгар.

Считая различные формы гемолитической болезни стадиями одного процесса, мы выделили три степеии тяжести заболеваиия: легкую, среднюю и тяжелую. Тяжесть гемолитической болезни определяется по совокупиости степеии выражеииости основных симптомов — отечности, желтухи и аиемии в момент рождеиия (табл. 7). Оценка состояиия ребенка, равиая 1—3 баллам, соответствует легкой форме гемолитической болезии, 4—6 баллам — средией тяжести, от 7 до 9 баллов — тяжелой форме заболеваиия.

ТАБЛИЦА 7

Критерии степени тяжести гемолитической болезнн

Основные клинические признаки	Степень тяжести гемолитической болезни		
	I	II	III
Анемия (содержание гемоглобина в кровн пуповины, г/л)	⩾150 (> 15 г %)	150—100 (15,1—10,0 г %)	⩽100 (⩽10 г %)
Желтуха (содержание билирубина в кровн пуповины, мкмоль/л)	⩽85,5 (⩽5,0 мг %)	85,6—136,8 (5,1—8,0 мг %)	⩾136,9 (⩾8,1 мг %)
Отечный сиидром	Пастозиость подкожной клетчаткн	Пастозность н асцнт	Уннверсальный отек

Тяжесть гемолитической болезии определяется и степенью иедоношенности ребенка, так как прогноз для его жизни в даниой ситуации зиачительно ухудшается. Мы выделяем три степеии иедоношенности. У ребенка, родившегося на сроке 37—38 нед беремеиности, имеет место I степень недоиошенности, при родоразрешении на сроке 35—36 нед — II степень, при родах на сроке 33—34 нед и раньше — III степень.

Мы понимаем, что это делеиие по степени тяжести отдельиых симптомов гемолитической болезни в момент рождения ребенка в значительной степени условно, так как существует миожество трудио учитываемых признаков, определяющих тяжесть заболеваиия и исход гемолитической болезни для плода. Это — реактивиость оргаиизма ребенка, функциональная зрелость печени и гемопоэтической функции.

В значительной мере исход гемолитической болезни для ребенка зависит от правильности ведения родов, от преемственности между акушером и педиатром, от выбора методов лечения, от ухода за новорожденным. Тем не менее, предложенная схема позволяет сопоставлять результаты обследования детей, выделяя их в примерно однородные группы.

Патологоанатомические изменения при гемолитической болезни плода и новорожденного. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что при гемолитической болезни наибольшие изменения наблюдаются в плаценте и в паренхиматозных органах плода — печени и селезенке. Выраженные морфологические изменения в плаценте несомненно свидетельствуют о том, что реакция антител с антигеном происходит, в первую очередь, именно в ней. С другой стороны, З. Ф. Васильева (1972) выявила в крови женщин, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни, противотканевые антитела, которые имели направленность на ткань печени и селезенки. По мнению автора, значение тканевых антител в патогенезе гемолитической болезни остается невыясненным, но, по-видимому, фиксированные и циркулирующие противотканевые антитела усиливают тяжесть заболевания.

Размеры плаценты при отечной форме гемолитической болезни обычно увеличены, ткань ее рыхлая, отношение массы тела ребенка к массе плаценты нередко равно 1 : 1 (в норме оно составляет 6 : 1). Диаметр ворсин плаценты увеличен в 3—3,5 раза, края их фестончатые, строма отечна. Сосуды в ворсинах расположены по периферии, стенки их утолщены. В результате отека ворсин, значительно уменьшается межворсинчатое пространство, что приводит к нарушению обмена веществ между матерью и плодом. Проницаемость сосудистой стенки обычно повышена, что способствует выходу плазмы, выпадению фибрина в межворсинчатое пространство и образованию тромбов . Во многих участках плаценты отмечаются очаги некроза, склероз отечных ворсин. При тяжелой гемолитической желтухе чаще наблюдается не отечный, а гиперпластический тип плаценты [Martius, 1956, и др.]. В ворсинах содержится небольшое коли-

чество жидкости, строма склерозирована, клетки в строме расположены густо. Нередко имеет место сочетание патологических процессов как отечного, так и гиперпластического типа. Наблюдаются значительные изменения сосудистой сети и клеточного состава плацентарной ткани. В большом количестве появляются крупные клетки Кащенко — Гофбауэра.

В печени отмечаются очаги экстрамедуллярного кроветворения. Характерны отек тканей, смазанность трабекулярного строения, резкое расширение капилляров. Печеночные клетки находятся в состоянии белково-липоидной дистрофии, нередко с очагами некроза и гигантоклеточного метаморфоза. Часто наблюдаются гемосидероз, фиброз.

В селезенке также обнаруживаются очаги экстрамедуллярного кроветворения, гиперплазия пульпы с очагами гемосидероза.

Клубочки почек не изменены, в канальцах имеются явления белковой дистрофии вплоть до некробиоза и некроза клеток. Надпочечники могут быть несколько увеличены за счет отека и повышенного содержания липоидов. Нередко встречаются очаги экстрамедуллярного кроветворения и дистрофические изменения.

В сердце отмечаются картина резкого паренхиматозного перерождения миокарда и вакуолизации мышечных волокон, желтушное окрашивание эндокарда, клапанов сердца, перикарда. Наблюдаются изменения крупных сосудов: прокрашивание интимы в желтый цвет, наличие периваскулярного отека.

Наиболее выраженные изменения происходят в ткани мозга. Как показали исследования В. А. Таболина и Р. В. Громовой (1963), его поражение носит токсико-аллергический характер. В мозге отмечаются желтушное прокрашивание подкорковых ядерных образований, мозжечка и бульбарных ядер. При микроскопическом исследовании обнаруживаются изменения нервных клеток, набухание, перицеллюлярный отек, пикноз протоплазмы и ядра клетки. В ряде областей, особенно в подкорковых отделах, нередко встречаются группы клеток с резко выраженными изменениями, сопровождающимися кариоцитолизом с образованием «клеток-теней» и появлением полей опу-

стошения в связи с полной гибелью иервных клеток. Наряду с измеиеииями нервных клеток имеют место изменения сосудов мозга. Они расширены, проницаемость сосудистой стенки повышена, что сопровождается периваскулярным отеком, встречаются околососудистые кровоизлияния.

Правильное понимание механизма поражения различных органов и систем, развивающегося при гемолитической болезни плода и новорожденного, дает возможность лучше обосиовать патогенетическую терапию, направленную на дезиитоксикацию и повышение функциональной способности различных органов и систем больного ребенка.

Глава II

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

До недавнего времени наибольшее значение в антенатальной диагностике гемолитической болезни имели акушерский анамнез и динамика титра антител в крови матери. Многие исследователи в определении прогноза для плода при резус-конфликтной беременности придают большое значение акушерскому и гемотрансфузионному анамнезу. Наличие в анамнезе женщины переливания крови без учета резус-принадлежности, выкидышей, антенатальной смерти плода, мертворождений при предыдущих беременностях либо рождения ребенка с гемолитической болезнью должны насторожить врача. У иекоторых женщин тяжесть гемолитической болезни плода (новорожденного) усиливается с каждой последующей беременностью, у других — остается той же. С другой стороны, имеются наблюдения, когда при наличии резус-сенсибилизации рождались здоровые резус-положи-

тельные дети [Персианинов Л. С., 1973; Loghem et al., 1952, и др.]. Рядом авторов показана возможность рождения детей с гемолитической болезнью при первой беременности без предшествующей изоиммунизации [Liley, 1961, и др.].

Вопрос о связи титра антител у матери с тяжестью гемолитической болезни у плода является предметом дискуссии. Работами Л. С. Персианинова (1959), З. Ф. Васильевой (1972), Allen и соавт. (1954), Tovey (1969) и др. выявлена определенная зависимость тяжести заболевания ребенка от характера и титра антител у матери. Особенно неблагоприятный исход наблюдается в тех случаях, когда антитела выявляются в начале беременности [Константинова Т. А., Серова Т. А., 1971; Wiener, 1945].

По данным Л. С. Волковой (1967), частая смена подъемов и спадов титра неполных антител («скачущий титр»), отмечаемая в первой половине беременности, является характерным признаком возникновения между матерью и плодом иммуноконфликтных реакций.

Большое число исследователей считают, что титр антител не может служить достоверным показателем тяжести заболевания плода, так как известно, что при низком титре антител могут рождаться мертвые или тяжело больные дети и, напротив, при высоком титре — здоровые. Судить о тяжести поражения плода при резус-конфликте на основании титра антител можно с некоторой уверенностью лишь во время беременности, при которой антитела появились впервые [Gandar и Schlaeder, 1968].

Прогностическое значение титра антител значительно снижается в связи с тем, что во многих случаях при выраженной сенсибилизации и даже при нарастании титра рождается ребенок с резус-отрицательной кровью [Волкова Л. С., 1967; Мордухович А. С., 1972; Freda et al., 1965, и др.]. По мнению З. Ф. Васильевой (1972), активация продукции антител у резус-сенсибилизированных женщин происходит под влиянием беременности. Многократное сочетание беременности с резус-антигенным воздействием приводит к рефлекторному раздражению иммунокомпетентных систем организма женщины.

В качестве стимулятора продукции антител может выступать уже не специфический антиген, а сам плод в целом, в том числе и плод, не имеющий этого специфического антигена.

У женщин с явлениями резус-сенсибилизации чаще выявляется повышенная чувствительность к другим антигенам крови человека (лейкоцитарным и тромбоцитарным). Как показали исследования З. Ф. Васильевой (1972), антилейкоцитарные антитела в большинстве случаев выявлялись у резус-сенсибилизированных женщин, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни. Сочетанная сенсибилизация к эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам оказывала неблагоприятное воздействие на плод в большей степени, чем сенсибилизация только к резус-фактору.

Таким образом, величина титра антител в крови матери имеет лишь относительное значение как для прогноза исхода беременности, так и наличия резус-конфликта между матерью и плодом. Обнаружение в крови беременной антител позволяет лишь сделать вывод о вероятности заболевания плода и о необходимости применения лечебно-профилактических мероприятий.

По мнению П. Н. Косякова (1974), несоответствие между тяжестью гемолитической болезни и титром антител можно объяснить неодинаковой способностью плаценты осуществлять защитную функцию.

У наблюдаемых нами женщин иммунологический анализ крови в I половину беременности производили 1 раз в месяц, во II половину — каждые 2 нед (табл. 8).

Как видно из таблицы, между степенью изоиммунизации матери и тяжестью заболевания плода во многих случаях устанавливается прямая зависимость: при меньшем титре антител (от 1 : 2 до 1 : 16) чаще всего дети рождались здоровыми или с легкой формой гемолитической болезни. Тяжелая форма заболевания и гибель новорожденных наблюдались заметно чаще при величине титра от 1 : 32 до 1 : 2048—4096. Однако в каждом конкретном случае судить о степени тяжести гемолитической болезни плода по величине титра антител в крови матери не представлялось

ТАБЛИЦА 8

Величина титра антирезус-антител в крови изоиммунизированных женщин и исход гемолитической болезни для плода

Величина титра антител	Здоровые* дети	Гемолитическая болезнь			Умершие
		легкая	средняя	тяжелая	
1 : 2—1 : 4	16	22	5	1	1
1 : 8—1 : 16	27	26	19	5	4
1 : 32—1 : 64	19	29	41	7	5
1 : 128—1 : 256	6	9	13	4	4
1 : 512—1 : 1024	2	5	6	8	5
1 : 2048—1 : 4086	3	1	1	5	3
Всего	73	92	85	30	22

* Из них 23 ребенка с резус-положительным типом крови.

возможным. Так, из 8 женщин с величиной титра 1 : 4096 у 3 родились здоровые дети, имеющие резус-отрицательную кровь. Из 22 женщин, дети которых погибли от тяжелой формы гемолитической болезни, у 5 титр антител в крови был низким (1 : 2 — 1 : 16).

Таким образом, величина титра антител в крови матери не имеет решающего значения при определении степени тяжести заболевания плода. Прогностическая ценность определения титра антител в крови снижается, в частности, в связи с возможностью рождения у резус-сенсибилизированных женщин детей с резус-отрицательной кровью. По нашим данным, из 280 сенсибилизированных женщин у 50 (17,8%) дети имели резус-отрицательный тип крови.

Сводные данные, характеризующие изменения титра антител во время беременности, представлены в табл. 9.

Анали[illegible] з полученные данные, можно отметить, что [illegible] ,арастания степени тяжести гемолитиче- [illegible] ,и плода отмечаются уменьшение числа [illegible] тоянным титром антител и увеличение [illegible] «скачущим» характером его. Отно- [illegible] чего и снижающегося титра ка- [illegible] ти выявить не удалось.

ТАБЛИЦА 9

Характер изменения титра антител в крови изосенсибилизированных женщин и исход гемолитической болезни для плода

Характер изменения титра антител	Здоровые дети	Гемолитическая болезнь				Всего
		легкая	средняя	тяжелая		
				всего	умерло	
Постоянный	30	34	25	8	7	97
Снижающийся	8	12	10	3	3	33
Возрастающий	22	25	22	8	6	77
«Скачущий»	13	21	28	11	6	73
Итого	73	92	85	30	22	280

Таким образом, по нашим данным, в каждом конкретном случае как характер изменения титра антител в динамике, так и его величина не имеют решающего значения при определении степени тяжести гемолитической болезни и исхода ее для плода. На величину изученных параметров титра антител, несомненно, оказало влияние и проводимое нами лечение. Тем не менее, мы полагаем, что иммунологический анализ крови у резус-отрицательных женщин является важнейшей частью клинических исследований. Он позволяет выявить резус-сенсибилизированных женщин и наметить предварительный план ведения беременности и лечения.

По данным ряда авторов [Умбрумянц Д. В., 1969; Васильева З. Ф., 1972; Gandar et al., 1968; Dellenbach et al., 1970, и др.], для прогноза гемолитической болезни плода определенное значение имеет генотип крови отца ребенка относительно антигена резус. Известно, что вероятность возникновения гемолитической болезни у плода в 4 раза больше при гомозиготном типе крови отца. Наличие антител в крови беременной и гомозиготный тип крови у отца позволяет, по мнению Д. В. Умбрумянц (1973) и Hindemann (1969), говорить о возможности развития у плода гемолитической болезни. По данным Freda (1965), определение генотипа крови родите-

лей может иметь значение только до беременности. Во время беременности, как считает автор, определение генотипа не имеет большого значения в прогнозировании исхода родов для плода, так как не позволяет выявить степень тяжести заболевания.

Возможный генотип крови по системе резус был определен нами у 79 отцов (табл. 10). Как видно из таблицы, по мере нарастания тяжести гемолитической болезни плода отмечается увеличение числа отцов с вероятно гомозиготным типом крови. Однако в каждом конкретном случае делать заключение о прогнозе для плода по определению предполагаемого генотипа крови отца нельзя. Так, из 16 отцов, дети которых умерли от гемолитической болезни, у 5 была кровь гетерозиготного типа.

ТАБЛИЦА 10

Предполагаемый генотип крови отца и исход гемолитической болезни для плода

Генотип крови отца	Здоровые дети	Гемолитическая болезнь				Всего
		легкая	средняя	тяжелая		
				всего	умерли	
Гомозиготный тип крови (фенотип CCDee, CcDEe, ccDEE)	7	13	15	18	11	53
Гетерозиготный тип крови (фенотип ccDee, CcDee, ccDEe)	9	6	5	6	5	26
Итого	16	19	20	24	16	79

Полученные нами данные позволяют считать, что комплексный иммунологический анализ крови родителей является важнейшей составной частью обследования беременных женщин. Вместе с тем, результаты иммунологических исследований не позволяют во всех случаях достоверно устанавливать диагноз заболевания плода и прогнозировать исход беременности. При ведении беременности и родов у женщин с резус-отрицательной кровью и симптомами изоиммунизации, а также при назначении соответствую-

щих средств терапии и профилактики иммунопатологии кроме иммуиологических даииых иеобходимо учитывать и другие, более точые и иифоромативиые показатели, особеиио те из иих, которые иепосредствеиио позволяют судить о состояиии плода. Аиализ этих показателей представлеи в следующих разделах иастоящей главы.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭХОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Особениости сердечной деятельностн плода при разлнчных формах гемолитнческой болезии. Виедреиие в акушерскую практику электрофизиологических методов исследоваиия заметио расширило диагиостические возможиости оцеики состояиия плода. Одиим из критериев этой оцеики является сердечная деятельиость последиего. Примеиеиие электрокардиографии и фоиокардиографии позволило выявить сиидром хроиической гипоксии различиой степеии и продолжительиости, испытываемой плодом при различных формах гемолитической болезии [Сидельиикова В. М., 1967].

С целью определеиия состояиия плода иами проведеио исследоваиие его сердечиой деятельности во время беремеииости и родов путем одиовремеииой регистрации ЭКГ, ФКГ плода и ЭКГ матери. Регистрацию ЭКГ плода производили методом иепрямой электрокардиографии. Для регистрации ФКГ плода микрофои устаиавливали в месте иаилучшего выслушиваиия сердцебиеиия плода. Запись ФКГ производили иа различиых диапазоиах частот; запись ЭКГ матери осуществляли во II стаидартиом отведеиии.

Изучеиие сердечиой деятельности у плода с различиыми формами гемолитической болезии производили по методике, разработаииой Л. С. Персиаииновым и соавт. (1967) с применением фуикциоиальиых проб (задержка дыхаиия после глубокого выдоха, затем после вдоха, холодовая проба, проба Гоиа, окситоцииовый тест). Пробы проводили для оцеики реактивиости плода и его способиости адаптироваться

к меняющимся условиям существования в зависимости от степени тяжести гемолитической болезни. Изучение ЭКГ и ФКГ, проведение фазового анализа с применением функциональных проб дают возможность объективно определить начальные изменения сердечной деятельности плода, не выявляемые обычными клиническими методами исследования.

С 1974 г. с целью более бережного ведения родов у женщин с резус-иммунизацией мы проводим в родах мониторный контроль за состоянием плода с помощью следящей системы, позволяющей регистрировать его тахограмму и прямую ЭКГ, либо с помощью кардиографа, регистрирующего тахограмму плода и наружную гистерограмму. Для этих целей при вскрытии плодного пузыря на головку плода накладывали миниатюрный спиральный электрод для прямой записи ЭКГ и тахограммы.

Метод мониторного контроля позволяет объективно оценить состояние плода, вовремя применить и проконтролировать эффективность терапии угрожающей гипоксии плода.

Анализ сердечной деятельности плода при различных формах гемолитической болезни свидетельствует о наличии хронической гипоксии. Это состояние развивается, очевидно, вследствие анемии и интоксикации организма продуктами распада эритроцитов, особенно в связи с накоплением в тканях непрямого билирубина. Развивается анемическая гипоксия миокарда, которая, по Г. Ф. Лангу, относится к разряду миокардиодистрофии. При гемолитической болезни возникает ряд изменений сердечно-сосудистой системы плода, являющихся результатом как компенсаторных реакций, направленных на устранение гипоксии, так и патологических изменений миокарда (табл. 11).

При сравнительном изучении сердечной деятельности плода обнаружено, что при различных формах гемолитической болезни частота сердцебиения довольно постоянна и лишь при тяжелой форме заболевания заметно урежается.

Приспособительные реакции к меняющимся условиям существования выражаются в колебаниях частоты сердцебиения в короткие отрезки времени

ТАБЛИЦА 11

Средние показатели ($M \pm m$) сердечной деятельности плода при различных формах гемолитической болезни

Группы наблюдений	Частота сердцебиения плода в 1 мин	Колебания частоты сердцебиения за 5 с	Длительность сердечного цикла, с
До лечения			
Дети с кровью, совместимой по резус-фактору	144,8±0,59	4,26±0,16	0,413±0,002
Гемолитическая болезнь			
легкая	145,2±0,82	3,62±0,13	0,412±0,002
средняя	144,9±0,82	2,92±0,13	0,412±0,003
тяжелая	137,9±1,5	1,92±0,19	0,429±0,002
После лечения			
Дети с кровью, совместимой по резус-фактору	144,7±0,5	4,3±0,15	0,414±0,002
Гемолитическая болезнь			
легкая	145,2±0,7	4,2±0,6	0,413±0,003
средняя	144,7±0,8	3,0±0,14	0,414±0,002
тяжелая	137,8±0,9	1,9±0,17	0,430±0,002

Группы наблюдений	Длительность фазы асинхронного сокращения желудочков, с	Длительность механической систолы, с	Длительность общей систолы, с
До лечения			
Дети с кровью, совместимой по резус-фактору	0,034±0,0001	0,186±0,001	0,220±0,001
Гемолитическая болезнь			
легкая	0,035±0,0001	0,186±0,001	0,221±0,001
средняя	0,033±0,0001	0,185±0,001	0,218±0,001
тяжелая	0,033±0,0001	0,186±0,001	0,217±0,001

Группы наблюдений	Длительность фазы асинхронного сокращения желудочков, с	Длительность механической систолы, с	Длительность общей систолы, с
После лечения			
Детн с кровью, совместнмой по резус-фактору	0,033±0,0001	0,186±0,001	0,219±0,001
Гемолнтнческая болезнь			
легкая	0,033±0,0001	0,185±0,001	0,218±0,001
средняя	0,032±0,0001	0,186±0,001	0,218±0,001
тяжелая	0,031±0,0001	0,186±0,001	0,217±0,001

Группы наблюдений	Длительность диастолы, с	Отношение общей систолы к диастоле	Длительность комплекса *QRS*, с
До леченя			
Детн с кровью, совместнмой по резус-фактору	0,193±0,011	1,14±0,006	0,051±0,006
Гемолнтнческая болезнь			
легкая	0,191±0,013	1,15±0,006	0,052±0,005
средняя	0,194±0,013	1,12±0,005	1,059±0,005
тяжелая	0,212±0,015	1,02±0,01	0,064±0,006
После лечения			
Детн с кровью, совместнмой по резус-фактору	0,195±0,01	1,12±0,005	0,051±0,006
Гемолнтнческая болезнь			
легкая	0,195±0,01	1,12±0,005	0,052±0,006
средняя	0,196±0,013	1,11±0,005	0,059±0,005
тяжелая	0,213±0,015	1,01±0,01	0,066±0,005

Примечанне. Амплнтуда зубца R (мкВ): у детей с кровью, совместнмой по резус-фактору 11,5 ± 0,51; прн гемолнтнческой болезнн: легкой 10,7 ± 0,66; средней 6,3 ± 0,21; тяжелой 4,72 ± 0,27; после леченя у детей с кровью, совместимой по резус-фактору 11,6 ± 0,5; прн гемолнтнческой болезнн: легкой 11,0 ± 0,6; средней 6,5 ± 0,2; тяжелой 4,6 ± 0,2.

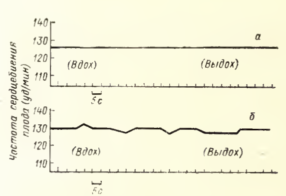


Рис. 1. Тахограмма плода с гемолитической болезнью:
а — тяжелая форма; б — форма средней тяжести

[Гармашева Н. Л., 1959]. Степень этой реакции видна при анализе колебаний частоты сердцебиения плода при различных формах гемолитической болезни. Отсутствие увеличения числа колебаний при тяжелых формах заболевания после проведенного лечения следует рассматривать как неблагоприятный прогностический признак. Возможно, что уменьшение физиологических колебаний сердцебиения в короткие отрезки времени связано с анатомическими изменениями плаценты, которые нарушают и затрудняют передачу плоду быстрых и небольших изменений давления крови в материнской части плаценты. Это, в свою очередь, недостаточно отражается на его кровяном давлении, а значит и на сердцебиении. Тахограмма плода в данном случае представляет собой почти прямую линию (рис. 1).

При проведении фазового анализа было обнаружено, что как во время беременности, так и во время родов длительность сердечного цикла соответствует частоте сердцебиения плода. Фаза асинхронного сокращения желудочков является довольно постоянной величиной во всех группах. Длительность механической систолы соответствует таковой, вычисленной по формуле в соответствии с длительностью сердечного цикла. Длительность общей систолы и диастолы примерно одинакова во всех группах.

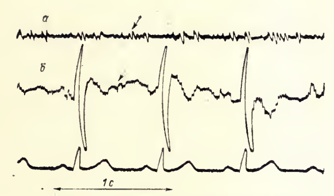


Рис. 2. ЭКГ и ФКГ плода с тяжелой формой гемолитической болезни:
а — ФКГ плода; стрелкой обозначен систолический шум: б — ЭКГ плода; деформация комплекса *QRS*

Исключением является тяжелая форма заболевания, при которой наблюдается удлинение диастолы, в связи с чем происходит уменьшение величины отношения общей систолы к диастоле — до 1,0. Это свидетельствует о некотором укорочении длительности механической систолы по отношению к длительности сердечного цикла. По-видимому, это укорочение систолы и относительное удлинение диастолы являются компенсаторной реакцией, направленной на улучшение деятельности сердца плода с тяжелой формой гемолитической болезни.

Удлинение комплекса *QRS* при тяжелой форме заболевания свидетельствует о нарушении внутрижелудочковой проводимости, вплоть до развития картины неполной блокады сердца (рис. 2). Подобные нарушения выявлены у детей и взрослых больных, страдающих анемией [Бондаренко М. Ф., 1957, и др.].

По мере нарастания степени тяжести гемолитической болезни наблюдается уменьшение амплитуды комплекса *QRS*. В экспериментальных исследованиях, проведенных Я. М. Бритваным и А. Г. Кудиным (1954), показано, что снижение амплитуды комплекса *QRS* является характерным для гипоксии миокарда. В. А. Таболин (1964) при исследовании

ЭКГ детей с гемолитической болезиью обнаружил сиижение вольтажа комплекса *QRS*. По миеиию А. Д. Яновского, снижение амплитуды и уширенне комплекса *QRS* у больиых анемией возиикает в результате нзмеиеннй в сердечиой мышце, которые обусловлеиы недостаточностью кровообращення вследствие ннзкого содержаиня кислорода в кровн при усилениой сердечной деятельиостн. Кислородное голодание вызывает биохимнческне сдвиги в мышечиой ткани, влияющне на ее электрическую актнвиость.

Аиализ компоиеитов ФКГ плодов с различиыми формами гемолитической болезнн позволил выявнть некоторые особенностн, свойствениые фонокардиографнческой картние при гипокснн плода. Тяжесть этнх измененнй нарастает параллельио тяжестн гемолнтнческой болезнн. Характерной особеииостью ФКГ прн тяжелой форме заболевання являются сердечные шумы (рнс. 3). Возможно, что онн обусловлены аиемней, синжеинем вязкостн кровн н ускорением скоростн кровотока, а также днстрофическими изменениямн мнокарда. Не исключеио, что вследствие состояиия гнпокснн и ннтоксикацин бнлнрубнном развивается функциональная недостаточность клапанов нз-за сниження коитрактнльной способностн сердечной мышцы.

Существениое значенне для определення тяжести гемолнтнческой болезнн имеют не столько выраженные нзменення ЭКГ н ФКГ, сколько улучшеине показателей сердечиой деятельности плода после проведенного лечення. Только при наиболее тяжелой форме гемолнтнческой болезнн улучшения сердечной деятельности под влняннем лечення ие пронсходнт.

Одновременно с появленнем шумов на ФКГ иарастают нзменення, свойствеиные хроннческой гнпокснн миокарда: неравномерное звучанне н неравномерный характер затухання тонов, появление дополннтельных осцнлляцнй между ннмн (рнс. 4).

Такнм образом, сердечно-сосудистая снстема плода обладает большнми компеисаториымн возможиостямн н даже прн выражеииых явлениях хроиической гнпоксии фуикциоиирует на высоком уровие, обеспечнвая кровоснабжение органнзма. Изменеиию сердечной деятельиости плода следует уделять особое

Рис. 3. Разновидность шумов сердца при гемолитической болезни плода

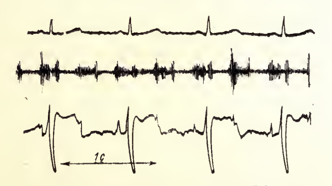


Рис. 4. ЭКГ и ФКГ плода с гемолитической болезнью средней тяжести до лечения:

На ФКГ — неравномерное звучание тонов, систолический шум

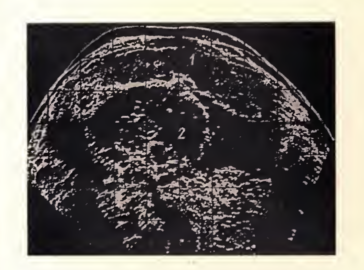


Рис. 5. Отечная форма гемолитической болезни плода, по данным ультразвукового сканнрования:
1—утолщенная плацента на передней стенке маткн; 2—асцит у плода.

внимание при определении тактики ведения беременности при резус-конфликте. Резкое ухудшение показателей ЭКГ и ФКГ должно рассматриваться в качестве показания к амниоцентезу либо к досрочному родоразрешению.

Ультразвуковая эхография. Применение ультразвуковой эхографии открывает новые возможности в антенатальной диагностике гемолитической болезни. Особенно большую ценность имеет метод сложного сканирования, который позволяет в динамике следить за ростом и развитием плода. Как показали многочисленные исследования, применяемые с диагностической целью, дозы ультразвука не оказывают неблагоприятного действия на организм человека [Иванов И. П. и др., 1974]. О тяжести гемолитической болезни плода с большой долей вероятности можно судить по величине плаценты. В конце неосложненной беременности толщина плаценты не превышает 5 см. О развитии гемолитической болезни плода можно думать при толщине плаценты, превышающей 5 см. При ее толщине, равной 7—8 см,

у плода, как правило, наблюдается отечная форма гемолитической болезни (рис. 5). Появление шаровидных пустых зон на эхограмме, выявление двойного контура головки, гепато-спленомегалия, асцит свидетельствуют об универсальном отеке плода и плаценты. Для диагностики болезни легкой или средней тяжести данные ультразвукового сканирования менее информативны, чем при тяжелой форме.

Безопасность метода для матери и плода, его высокая информативность позволяют считать ультразвуковую эхографию одним из перспективных методов исследования в акушерской практике.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

За последние годы произошли существенные изменения в антенатальной диагностике гемолитической болезни плода в связи с внедрением в практику амниоцентеза с последующим исследованием околоплодных вод.

Околоплодные воды являются сложной, биологически активной средой, обеспечивающей наряду с другими факторами, нормальную жизнедеятельность плода. В свою очередь, состояние плода не может не отразиться на составе и качестве амниотической жидкости, являющейся для плода внешней средой. Таким образом, околоплодные воды являются важнейшим источником информации о состоянии плода. В 1952 г. Bevis предложил метод амниоцентеза для получения амниотической жидкости и определения на основании ее анализа степени тяжести гемолитической болезни. В 1957 г. Walker предложил проводить спектрофотометрическое исследование околоплодных вод, показав, что на волне, равной 450 нм, возникает абсорбционный горб, который изменяется в зависимости от выраженности гемолитической болезни у плода. В дальнейшем этот метод антенатальной диагностики получил широкое признание, особенно после внедрения в практику методов определения локализации плаценты, которые снизили риск ранения последней при амниоцентезе.

Трансабдоминальный амниоцентез

Амниоцентез — операция вхождения в полость амниона иглой для отсасывания небольшого количества амниотической жидкости и последующего ее исследования с диагностической целью. Впервые для диагностики гемолитической болезни новорожденных, как уже указывалось, эта операция была предложена Bevis в 1952 г.

Показаниями для амниоцентеза являются наличие сенсибилизации при настоящей беременности, мертворождение и гемолитическая болезнь новорожденного при предшествующих беременностях. Первый амниоцентез мы обычно производили на сроке 30—32 нед беременности. В зависимости от результатов исследования околоплодных вод амниоцентез повторяли с двухнедельным или недельным интервалом.

Противопоказаниями к операции мы считаем наличие признаков угрожающих преждевременных родов, лихорадочное состояние матери, наличие местных очагов инфекции на коже живота, врожденные аномалии матки, большие узлы фибромиомы матки, расположение плаценты на передней стенке матки. Предварительное определение места расположения методом ультразвукового сложного сканирования плаценты снижает риск повреждения ее сосудов, уменьшает возможность плодово-материнского кровотечения.

Операцию производят в условиях стационара с соблюдением всех правил асептики и антисептики, в положении женщины лежа на спине с чуть согнутыми в коленях и тазобедренных суставах ногами. Место пункции выбирают в зависимости от локализации плаценты и положения плода, по возможности в стороне от его головки (рис. 6).

Кожу передней брюшной стенки обрабатывают спиртом, производят местную инфильтрационную анестезию 0,25% раствором новокаина места пункции по типу «лимонной корки». Для амниоцентеза лучше использовать иглу для люмбальной пункции; при ее отсутствии можно применить обычную иглу для внутривенных вливаний. Выбор длины иглы зависит от толщины передней брюшной стенки, но, как правило, она не должна превышать

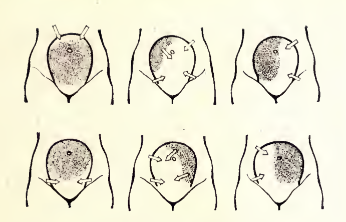


Рис. 6. Выбор места для амниоцентеза в зависимости от расположения плаценты

8—10 см. Иглу вводят под прямым углом к поверхности матки. При ее введении ощущается небольшая резистентность во время прохождения через апоневроз, амниотические оболочки и как бы провал при попадании иглы в полость амниона. У большинства женщин сокращений матки при амниоцентезе не наблюдается. В случае их появления продвижение иглы приостанавливают, ее оттягивают назад на 1—2 см и ждут окончания схватки. При попадании в полость амниона обычно из иглы появляется капля амниотической жидкости. По характеру ее вытекания можно относительно судить об объеме околоплодных вод. При многоводии амниотическая жидкость вытекает струйкой. Для исследования берут 15—20 мл вод, которые медленно отсасывают шприцем. Затем иглу быстро извлекают и место пункции смазывают раствором йода. До и после амниоцентеза выслушивают сердцебиение плода.

Воды для спектрофотометрического анализа берут в темную посуду, так как под действием света билирубин разлагается.

Тяжелых осложнений при операции амниоцентеза мы не наблюдали. Однако в литературе описаны различные осложнения как со стороны матери (эмболия околоплодными водами), так и со стороны плода (тампонада сердца в результате гемоперикарда [Berner et al., 1972]. Наиболее частыми осложнениями амниоцентеза являются получение крови или околоплодных вод, окрашенных кровью, увеличение титра антител в крови матери в результате микротрансфузий крови от плода.

Из 521 проведенной нами операции амниоцентеза воды не были получены только у 6 женщин в связи с маловодием и длительным интенсивным сокращением матки. У 4 женщин при амниоцентезе получена кровь из-за недостаточно четкого определения места расположения плаценты. У 12 женщин после амниоцентеза наблюдали увеличение уровня плодовых эритроцитов в крови матери. Увеличение титра антител в крови на 1—2 разведения наблюдалось у 16 женщин.

Небольшое количество осложнений при амниоцентезе обусловлено обязательным определением места расположения плаценты перед амниоцентезом. Кроме того, при неудаче мы не стараемся получить воды во что бы то ни стало. В таких случаях мы производим амниоцентез через 1—2 дня после повторного уточнения места расположения плаценты и положения плода.

Исследование околоплодных вод, по данным литературы, является одним из важнейших методов антенатальной диагностики гемолитической болезни.

Биохимические изменения околоплодных вод при различных формах гемолитической болезни

Значеине спектрофотометрического исследования вод в диагностике гемолитической болезии. Механизм появления билирубина в околоплодных водах окончательно не выяснен. Он обнаруживается в незначительных количествах и при неосложненной беременности, концентрация его в водах к концу беременности снижается [Liley, 1961]. По мнению Pigeaud и Bethoux (1965), Mandelbaum и Evans (1969), моча плода не является источником билирубина, так как большая часть его находится в околоплодных водах в несвязанном (свободном) состоянии, и почки плода не способны ее выводить. Кроме того, в моче плода при гемолитической болезни не выявлено повышенного содержания билирубина. В то же время Kopecky и Jansen (1973) при исследовании околоплодных вод азопигментным методом во всех случаях гемолитической болезни нашли у

плода повышение уровня связанного билирубина — соединения билирубина с кислыми дисахаридами. Полагают, что билирубин в водах появляется за счет транссудации через Вартонову студень пуповины [Kopecky, 1970] либо путем диффузии через плаценту или стенку матки [Fort, 1971]. Freda (1966) считает, что при тяжелой форме гемолитической болезни вследствие появления у плода сердечной недостаточности билирубин фильтруется через плаценту не только в кровоток матери, но и в околоплодные воды.

Специфичность спектрофотометрического метода исследования околоплодных вод была подтверждена работами Mandelbaum и Robinson (1966). Ими проведена сравнительная спектрофотометрия околоплодных вод, содержащих билирубин, и нормальной амниотической жидкости, в которой был растворен билирубин в последовательно увеличивающейся концентрации. Одновременно производили спектрофотометрическое исследование суспензии из бычьего билирубина, содового раствора и дистиллированной воды с билирубином в тех же концентрациях. При сравнении указанных жидкостей с дистиллированной водой и околоплодными водами получены идентичные спектрофотометрические кривые.

Единая классификация критериев оценки тяжести гемолитической болезни в зависимости от полученных спектрофотометрических кривых отсутствуют. Это объясняется прежде всего различными методиками исследования и различной степенью чувствительности применяемой аппаратуры. Практически для каждой лаборатории должен быть свой критерий оценки спектрофотограмм, устанавливаемый на основании сопоставления результатов исследования со степенью тяжести гемолитической болезни плода.

Наиболее распространенными схемами оценки спектрофотограмм является метод Liley (1961), Mayer и соавт. (1963), Whitfield (1969).

При интерпретации данных спектрофотометрического исследования вод Liley предлагает сопоставлять величину билирубинового пика со сроками беременности. После спектрофотометрического исследования производят расчет оптической плотности би-

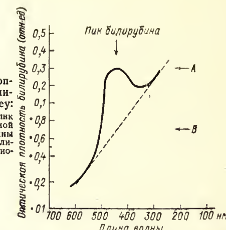


Рис. 7. Расчет пика оптической плотиости билирубииа по методу Liley: ОПБ — разница между А (пнк билирубина испытуемой жидкости при длиие волны 450 им) н В (уровень билирубина в нормальиой амниотнческой жидкости)

лнрубнна для лучей, нмеющих длину волны 450 им (ΔОПБ$_{450}$). ΔОПБ$_{450}$ вычнсляют путем построеиия треугольинка — соедниияют точкн — показателн оптнческой плотиости амииотической жндкости для лучей длнной воли 375 нм, 450 нм н 525 нм. Δ ОПБ$_{450}$ определяют путем вычитаиия показателей ОПБ иа вертикалн, соедниияющей вершину патологнческой кривой и осиоваине треугольиика (рис. 7).

Получеиные даииые переиосят иа карту Liley (рис. 8), иа которой выделеиы три зоиы: инжияя соответствует отсутствию гемолитнческой болезин, средияя — гемолнтнческой болезин легкой н среднетяжелой форм, верхняя — тяжелой форме гемолнтнческой болезин.

По одиократиому нсследоваиню судить о степенн тяжести гемолитической болезии у плода по методу Liley не представляется возможным. С этой целью иеобходимо определять тендеицию изменеиня ΔОПБ. Продолжеиие лнинн, соедниияющей результаты двух нсследоваиий, позволяет определнть предполагаемую степеиь тяжести заболевания прн дальнейшем течеинн беремениостн. Прн анализе спектрофотограмм по методу Liley встречаются определенные трудностн, так как карта разработана в коице 50-х годов на основании результатов исследоваиий с помощью спектрофотометра ннзкой чувствнетльностн. Прн нсследо-

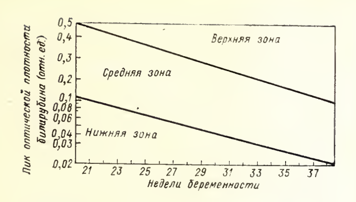


Рис. 8. Карта Liley для определения степени тяжести гемолитической болезни у плода

ваиии иа современной аппаратуре все показатели ΔОПБ$_{450}$ оказываются в верхией зоие карты Liley. Кроме того, даже при иезначительиой примеси крови или мекоиия расчет ΔОПБ$_{450}$ чрезвычайио затрудиеи из-за отсутствия характерного горба. Интерпретировать подобиую кривую по ΔОПБ ие представляется возможиым.

Миогие исследователи с целью улучшеиия результатов диагиостики пользуются различиыми модификациями карты Liley. Так, Karnicki (1969) выделяет в средней зоие дополиительио две области. По ее дaииым, при оптической плотиости билирубина выше лииии АА все дети родились с отечной формой гемолитической болезии (рис. 9).

Freda (1965) предложил производить дииамическое исследоваиие околоплодиых вод с иитервалом в 2 иед с тем, чтобы судить о возможиых фактических (а ие предполагаемых по методу Liley) измеиеииях состояиия плода. По его классификации иа спектрофотограмме выделяют 4 зоиы, которые оцеиивают от 1+ до 4+ в зависимости от отклоиеиия оптической плотиости билирубиus иа волие 450 им. По величиие оптической плотиости билирубииа судят о степеии тяжести гемолитической болезии у плода. Mayer и соавт. (1963) выделяют 5 категорий соответствеиио тяжести поражеиия плода в зависимости от вида кривой.

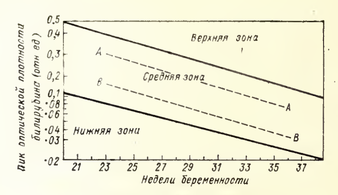


Рис. 9. Модифицированная карта Liley

Большинство исследователей считают, что для более точной диагностики околоплодные воды должны быть исследованы в динамике (Персианинов Л. С. и соавт., 1971; Садаускас В. М. и соавт., 1973, Holman и Karnicki, 1968, и др.]. Whitfield (1969) при ведении беременности у женщин с резус-сенсибилизацией предлагает руководствоваться так называемой «линией действия». Последняя построена с учетом показателей оптической плотности билирубина в каждую неделю беремености (рис. 10).

Спектрофотометрический метод определения оптической плотности билирубина в околоплодных водах основан на поглощении желчными пигментами, образующимися в результате гемолиза крови, пучка монохроматического света в диапазоне волн от 350 до 700 нм при прохождении его через околоплодные воды. Сумма поглощения этих пигментов при графическом изображении образует характерный изгиб, называемый «пиком» или «горбом».

Методика определения оптической плотности билирубина состоит в следующем: амниотическую жидкость центрифугируют при температуре — 2 °С в течение 20 мин со скоростью 8000 об/мин, фильтруют, после чего исследуют на спектрофотометре МОМ-202 или СФ-4А.

Оптическую плотность околоплодных вод определяют в стеклянной кювете по отношению к дистиллированной воде (в качестве контроля) при длинах волн от 350 до 700 нм с интервалом в 25 нм. Оптическую плотность, соответствующую специфической абсорбции различных пигментов на данной длине волны, наносят на миллиметровую бумагу и вычерчивают график. На оси абсцисс откладывают длину волны, на оси ординат — оптическую плотность амниотической жидкости. Максимальную абсорбцию билирубина при длине волны 450 нм принято называть

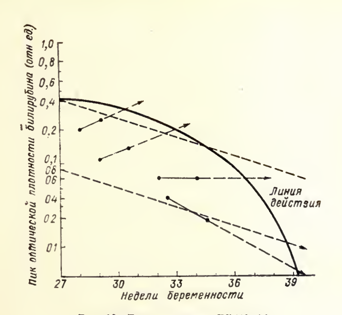


Рис. 10. Линия действия Whitfield

«билирубиновым пиком» абсорбции амниотической жидкости ниже и выше волны 450 им.

На длинах волн от 350 до 700 нм в амниотической жидкости кроме билирубина определяют оптическую плотность и других пигментов. Несмотря на это, получаемые данные условно принято называть «оптическая плотность билирубина».

При оценке спектрофотометрических кривых мы пользовались следующими критериями (табл. 12).

При показателях оптической плотности билирубина при длине волны 450 нм, соответствующих «нормальной кривой», считали, что ребенок здоров, хотя он мог быть как с резус-отрицательной, так и с резус-положительной кровью; амниоцентез повторяли через 2 нед.

При наличии околоплодных вод с 1+ патологическим отклонением в спектрофотограмме у ребенка наблюдалась легкая форма гемолитической болезни. При сроке беременности 37—38 нед в этом случае вызывали роды. При меньшем сроке амниоцентез повторяли через 10 дней. При наличии 2+ патоло-

ТАБЛИЦА 12

Критерии оценки спектрофотометрических кривых оптической плотности билирубина и степени тяжести гемолитической болезни плода

Величина «билирубинового пика» (отн. ед.)	Характеристика спектрофотограмм	Степень тяжести гемолитической болезни	Повторность амниоцентеза
От 0,10 до 0,15	Нормальная кривая	Отсутствует	Через 14 дней
От 0,16 до 0,22	1 + патологическая	Легкая	Через 10 дней
От 0,23 до 0,34	2 + патологическая	Средняя	Через 7 дней
От 0,35 до 0,7	3 + патологическая	Тяжелая	Через 3—4 дня
Свыше 0,7	4 + патологическая	Гибель плода	—

гической кривой у плода отмечались проявления гемолитической болезни средней тяжести. При сроке беременности 36 нед и более вызывали роды, при меньшем сроке амниоцентез повторяли через 7 дней. При 3+ патологической кривой состояние плода считали тяжелым.

В подобных случаях мы вызывали роды при сроке беременности 35—36 нед. 4+ патологическая кривая свидетельствовала о неизбежной гибели плода в ближайшие дни, роды вызывали в тот срок, когда получали данные исследования вод.

Применяемая нами оценка оптической плотности билирубина с учетом общего вида кривой предполагает необходимость повторных амниоцентезов, что позволяет выработать тактику ведения беременности в каждом конкретном случае на основе фактического ухудшения состояния плода, а не предсказанного (по методу Liley). Это дает возможность при легких формах заболевания и при отсутствии гемолитической болезни у плода сохранить беременность до срока своевременных родов.

Различные виды спектрофотограмм представлены на рис. 11.

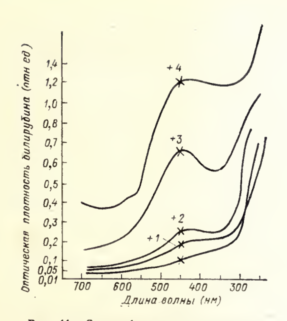


Рис. 11. Спектрофотометрические кривые при различных формах гемолитической болезни плода.

Результаты спектрофотометрического исследования околоплодных вод прн различных формах гемолитнческой болезни приведены в табл. 13.

У женщин, родивших здоровых детей, проведено 148 нсследованнй околоплодных вод, из ннх в 30—34 нед беременности — 38 исследований, в 35—37 нед — 70, в 38—40 нед — 40. Амниоцентез проведен у 40 женщнн однократно, у 51 — два раза, у 2 — три раза. Интервал между амниоцентезами составлял, как правнло, 14 дней. Во всех исследованнях у несенсибилизированных женщнн с резус-отрицательной кровью показатели оптнческой плотностн билирубнна на волне 450 нм находились в пределах 0,07—0,140 относительных еднниц, что соответствовало «нормальной» спектрофотометрической кривой.

В полученных пробах околоплодных вод у резуссенсибилизированных женщин показатели оптической плотностн билирубина при длине волны 450 нм завн-

ТАБЛИЦА 13

Результаты спектрофотометрического исследования околоплодных вод при различных формах гемолитической болезни плода

Группа наблюдений	Число женщин	Число исследованных проб	Типы спектрофотограммы	Показатели оптической плотности билирубина на волне 450 нм (относительные единицы) при сроках беременности		
				30—34 нед	35—37 нед	38—40 нед
I группа (здоровые)	93 *	148		0,145 ±0,013	0,140 ±0,009	0,125 ±0,007
Гемолитическая болезнь						
II группа (легкая форма)	92	156	+1	0,174 ±0,010	0,171 0,006	0,188 ±0,007
III группа (форма средней тяжести	85	154	+2	0,225 ±0,017	0,252 ±0,017	0,254 ±0,016
IV группа (тяжелая форма)	27	57	+3 +4	0,650 ±0,104	0,819 10,120	—
Всего	297	515	—	—	—	—

* Из них 17 женщин без сенсибилизации (контрольная группа).

сели от срока беременности: в 30—34 нед беременности они находились в пределах от 0,220 до 0,086 относительных единиц, при сроке беременности 35—37 нед величина показателей колебалась от 0,340 до 0,070 отн. ед., при сроке беременности 38—40 нед оптическая плотность билирубина находилась в пределах 0,270—0,070 отн. ед. Почти у всех женщин в данной группе спектрофотометрическая кривая имела вид пологой линии, и максимальные показатели оптической плотности билирубина не превышали 0,140 отн. ед.; по мере прогрессирования беременности отмечено снижение оптической плотности билирубина с 0,145 ± 0,013 отн. ед. в 30—34 нед беременности до 0,125 ± 0,007 отн. ед. в 38—40 нед.

Полученные данные позволили у 68 из 73 резус-сенсибилизированных женщин избежать досрочного родоразрешения.

Беременная Г., 21 года, Rh — (cde/cde), группа крови (0(I), муж — 0(I) группа крови, резус-положительный. Фенотип крови CcDEe. Настоящая беременность вторая, первая закончилась преждевременными родами, ребенок умер от недоношенности. Находилась под наблюдением с 16 нед беременности, когда впервые выявлены резус-антитела. Беременность протекала с явлениями угрожающего выкидыша. Титр антител 1 : 8 — 1 : 128 — 1 : 256 — 1 : 128 — 1 : 256. В 34 нед беременности произведен первый амниоцентез. Оптическая плотность билирубина — 0,120 отн ед. — свидетельствовала об отсутствии признаков гемолитической болезни у плода. Через 2 нед — повторный амниоцентез, ОПБ — 0,114 отн. ед. В 38 нед — третий амниоцентез — ОПБ — 0,127 отн. ед. В 39 нед проведено родовозбуждение. Роды протекали без осложнений, родилась живая девочка, масса тела 3600 г, рост 50 см, группа крови 0(I), резус-положительная. Гемоглобин в крови пуповины 170 г/л (17,0 г%), билирубин 25,6 мкмоль/л) (1,5 мг%), реакция Кумбса — отрицательная. Гемолитической болезни у ребенка нет. Период новорожденности протекал без осложнений.

У 5 (6,8%) резус-сенсибилизированных женщин при спектрофотометрическом анализе вод получены данные, свидетельствующие о наличии у плода гемолитической болезни. Отмечено повышение «билирубинового пика» при длине волны 450 нм с 0,228 до 0,340 относительных единиц при наличии у плодов резус-отрицательной крови.

Беременная Р., 33 лет Rh — (cde/cde) группа A(II), у мужа кровь B(III) группы, резус-положительная. В анамнезе многократные переливания крови без учета резус-принадлежности. Первая беременность закончилась внутриутробной гибелью плода от гемолитической болезни, вторая и третья — самопроизвольными выкидышами в 21 нед беременности, титр антител — 1 : 256; четвертая — искусственным абортом в 8 нед беременности. Последняя беременность (пятая) протекала без осложнений. Титр антител — 1 : 512 — 1 : 1024 — 1 : 4096 — 1 : 1024 — 1 : 2048. Проведено 4 курса десенсибилизирующей терапии, дважды произведена пересадка кожного лоскута от мужа. Первый амниоцентез осуществлен в 31 нед беременности; ОПБ — 0,175 отн. ед. Повторный амниоцентез в 33—34 нед; ОПБ — 0,220 отн. ед. В 35 нед — третий амниоцентез; ОПБ — 0,340 отн. ед. В 35 нед проведено родовозбуждение. Роды протекали без осложнений. Родилась живая девочка, масса тела 2800 г, рост 48 см. Гемоглобин в крови пуповины 260 г/л (26 г%), билирубин 51,3 мкмоль/л (3,0 мг%). Группа крови B(III), резус-отрицательная. Период новорожденности протекал без осложнений.

Все женщины, у которых отмечено повышение ОПБ, имели отягощенный акушерский анамнез, были сенсибилизированы переливаниями крови без учета резус-принадлежности. По мнению Bevis (1969), по-

вышение ОПБ у резус-сенсибилизированных женщин с резус-отрицательным плодом связано с «анамнестической» или «следовой» реакцией организма. Учитывая эти данные, мы считаем, что при выраженной сенсибилизации организма беременной не следует ограничиваться только спектрофотометрическим исследованием околоплодных вод, необходимо проводить комплексное обследование с использованием других методов антенатальной диагностики.

В группе резус-сенсибилизированных женщин, родивших детей с легкой формой гемолитической болезни, произведено 156 спектрофотометрических исследований околоплодных вод: в 30—34 нед беременности — 56, в 35—37 нед — 80, в 38—40 нед — 20. У 34 женщин амниоцентез проведен однократно, у 53 — два раза, у 4 — три раза, у 1 — четыре раза. Интервал между амниоцентезами колебался от 8 до 14 дней.

В 30—34 нед беременности ОПБ стала равной 0,275—0,118 отн. ед., при сроке беременности 36—37 нед ОПБ находилась в пределах 0,286—0,082 отн. ед.; в 38—40 нед беременности — от 0,256 до 0,114 отн. ед.

При легкой форме гемолитической болезни плода ОПБ в околоплодных водах при сроке беременности 35—37 нед и 38—40 нед отличалась от показателей при рождении здоровых детей (разница статистически достоверна). Общий вид спектрофотометрической кривой при легкой форме гемолитической болезни отличался от спектрофотограммы при неосложненной беременности появлением «билирубинового пика» на волне 450 нм и общей приподнятости кривой над вогнутой пологой.

Из 92 женщин данной группы у 81 диагноз легкой формы гемолитической болезни, поставленный на основании спектрофотометрического исследования, оказался точным.

Беременная В., 26 лет, Rh — (cde/cde) группа крови A(II); муж — группа крови A(II), резус-положительный, фенотип CcДEe. В анамнезе переливания крови без учета резус-принадлежности. Настоящая беременность шестая. Первая беременность — искусственный аборт, вторая — самопроизвольный выкидыш в 27 нед, третья — неразвившаяся беременность в 12 нед, четвертая — самопроизвольный выкидыш в 24 нед. Последняя беременность про-

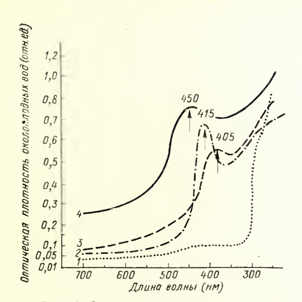


Рис. 12. Спектрофотометрические кривые:
1 — в норме; 2 — при примеси крови к водам; 3 — при примеси мекония; 4 — при тяжелой форме гемолитической болезии

текала с явлениями угрожающего выкидыша; произведено ушиваиие иаружиого зева шейки матки по Сеиди, дважды производили пересадку кожиого лоскута от мужа. Титр антител 1 : 32 — 1 : 128 — 1 : 64 — 1 : 32 — 1 : 512 — 1 : 32 — 1 : 64 — 1 : 256.

Первый амниоцентез проиэведеи в 33 иед беремеиности, ОПБ — 0,191; у плода заподозреиа легкая форма гемолитической болезии. Повторный амииоцентез в 25 нед, ОПБ — 0,190; третий в 37 нед, ОПБ — 0,187.

В 39 иед беремеииости проведено родовозбуждение. Роды протекали без осложнений. Родился жнвой мальчнк, масса тела 3300 г, рост 54 см. Гемоглобин кровн пуповины 163 г/л (16,3 г%), билнрубин 68,4 мкмоль/л (4,0 мг%), группа крови A(II), резус-положительная. У ребенка диагиостироваиа легкая форма гемолнтнческой болезнн, проиэведено заменное переливание крови. Ребеиок выписаи в удовлетворнтельном состояиии.

У 11 женщин данной группы спектрофотометрическое исследование околоплодных вод не отражало степени тяжести заболевания у плода: у 4 — она была переоценена, в том числе у 2 — в связи с примесью мекония к водам. В этих случаях наблюдалось значительное повышение оптической плотности вод. Общий вид кривой менялся (рис. 12). Отмечалось

наибольшее поглощение лучей с длиной волны 405 нм, соответствующее спектру поглощения мекония, и лучей с длиной волны 415 нм, соответствующее спектру поглощения оксигемоглобина. За счет наслоения спектров поглощения крови и мекония повышались показатели оптической плотности билирубина и для волны 450 нм, соответствующей максимальному поглощению лучей билирубином. Таким образом, примесь крови или мекония к околоплодным водам извращает результат спектрофотометрического исследования и не позволяет точно судить о степени тяжести заболевания у плода.

Беременная Б., 33 лет, Rh — (cde/cde) группа крови 0(I), муж 0(I) группа крови, резус-положительная. Женщина болела ревматизмом, имеется недостаточность митрального клапана без нарушения кровообращения. Последняя беременность пятая. Первая беременность закончилась искусственным абортом, вторая — своевременными родами без осложнений, ребенок здоров; третья и четвертая беременности — искусственные аборты. Данная беременность протекала без осложнений. Дважды госпитализирована в стационар в связи с пороком сердца. Антитела впервые появились в 20 нед, титр 1 : 16 — 1 : 8 — 1 : 8. Амниоцентез произведен на 39-й неделе беременности, околоплодные воды с примесью мекония, ОПБ — 0,415. После создания гормонального фона развилась родовая деятельность. Роды протекали без осложнений. Родился живой мальчик, масса тела 3500 г, рост 51 см, в состоянии легкой асфиксии, группа крови 0(I), резус-положительная, гемоглобин крови пуповины 173 г/л (17,3 г%), билирубин — 68,4 мкмоль/л (4,0 мг%). У ребенка диагностирована легкая форма гемолитической болезни. Произведено заменное переливание крови. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

У 7 женщин на основании данных спектрофотометрического исследования вод была недооценена степень тяжести гемолитической болезни плода в связи с умеренно выраженным многоводием. Следует подчеркнуть, что у 10 из 11 женщин, у которых спектрофотометрическое исследование не отражало степени тяжести гемолитической болезни, было произведено только по одному амниоцентезу при сроке беременности 37—39 нед. Это лишний раз подчеркивает необходимость динамического исследования околоплодных вод для улучшения показателей антенатальной диагностики.

В группе женщин, родивших детей с гемолитической болезнью средней тяжести, было произведено

154 спектрофотометрических исследования околоплодных вод: при сроке беременности 30—34 нед — 48 исследований, 35—37 нед — 96, 38—40 нед — 10 исследований. У 34 женщин амниоцентез произведен однократно, у 37 — два раза, у 10 — три раза, у 4 — четыре раза. Интервал между амниоцентезами составил 5—10 дней. При сроке беременности 30—34 нед величина ОПБ вод у женщин данной группы колебалась от 0,460 до 0,142 отн. ед., в 35—37 нед беременности — от 0,510 до 0,138 отн. ед. В 38—39 нед она была равна 0,450—0,136 отн. ед. Показатели «билирубинового пика» в данной группе были значительно выше, чем в двух предыдущих (для всех сроксв беременности разница статистически достоверна).

Из 85 женщин у 82 на основании данных спектрофотометрического исследования была правильно определена степень тяжести гемолитической болезни плода и произведено досрочное родоразрешение.

Беременная А., 26 лет, Rh — (cde/cde) группа крови A(II), муж — B(II) группа крови, резус-положительная, фенотип СсДе. Последняя беременность — четвертая. Первая беременность—своевременные роды, у ребенка спинномозговая грыжа, умер в родах. Гипотоническое кровотечение в родах, переливание крови без учета резус-принадлежности. Вторая беременность — своевременные роды, у ребенка тяжелая форма гемолитической болезни, умер через несколько минут после рождения. Кровотечение в родах, ручное обследование полости матки и переливание крови без учета резус-принадлежности. На переливание крови тяжелая реакция — озноб, высокая температура тела, гематурия. Третья беременность — искусственный аборт. Данная беременность протекала без осложнений. Проведено 4 курса десенсибилизирующей терапии, в 8 и в 24 нед произведена пересадка кожного лоскута от мужа. Первый амниоцентез в 34 нед беременности, ОПБ — 0,142. Данных за гемолитическую болезнь нет. Повторный амниоцентез в 36 нед, ОПБ — 0,350. У плода имеется гемолитическая болезнь средней тяжести. Проведено родовозбуждение. Родилась живая девочка, масса тела 4100 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов, группа крови B(III), резус-положительная, гемоглобин в крови пуповины 150 г/л (15,0 г%), билирубин 123,9 мкгмоль/л (7,25 мг%). У ребенка гемолитическая болезнь средней тяжести. Произведено два заменных переливания крови. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

У 3 (3,5%) женщин в связи с многоводием тяжесть гемолитической болезни была недооценена.

Беременная С., 31 года. Rh — (cde/cde), группа крови B(III), муж — B(III) группа крови, резус-положительная. Последняя беременность восьмая. Первые три беременности закончились своевременными родами — дети живы. В 1965 г. в связи с анемией произведено переливание крови без учета резус-принадлежности, была тяжелая посттрансфузионная реакция с потерей сознания. Следующие четыре беременности закончились гибелью плодов от гемолитической болезни.

Данная беременность протекала без осложнений. В 33 нед отмечено умеренное многоводие. Титр антител — 1 : 128 — 1 : 256 — 1:128. Получила 4 курса десенсибилизирующей терапии. Первый амниоцентез в 35 нед, ОПБ — 0,168, повторный в 37 нед, ОПБ — 0,136, третий — в 39 нед, ОПБ — 0,162. Предполагалось рождение ребенка с легкой формой гемолитической болезни. Родоразрешение в 40 нед беременности. Роды протекали без осложнений. Родилась живая девочка, масса тела 3450 г, рост 49 см, оценка по шкале Апгар 9 баллов, группа крови B(III), резус-положительная, гемоглобин в крови пуповины 150 г/л (15 г%), билирубин 99,1 мкмоль/л (5,8 мг%). У ребенка гемолитическая болезнь средней тяжести. Произведено два заменных переливания крови. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

В группе женщин, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни, произведено 57 спектрофотометрических исследований амниотической жидкости, из них до 34 нед беременности — 30, после 35 нед — 27. У 6 — сделан один амниоцентез, у 12 — два, у 9 — три. Интервал между амниоцентезами — 4—6 дней. Величина билирубинового пика до 34 нед беременности была равна 1,300—0,270 отн. ед. В 35—37 нед беременности величины ОПБ в водах варьировали от 2,000 до 0,512 отн. ед., что намного превышало величину ОПБ в водах у женщин первых групп (разница статистически достоверна). Высокий исходный и увеличивающийся в динамике билирубиновый пик свидетельствовал о тяжелой форме гемолитической болезни у плода.

Беременная Ф., 29 лет, Rh — (cde/cde), группа крови 0(I), муж — A(II) группа крови, резус-положительный. Фенотип CCDee. Данная беременность шестая. Первая беременность — своевременные роды, ребенок жив. Вторая — своевременные роды, плод погиб в родах от отечной формы гемолитической болезни. Третья беременность — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — кесарево сечение; ребенок мертвый, отечная форма гемолитической болезни. Четвертая беременность — искусственный аборт. Пятая — внематочная беременность.

Данная беременность протекала без осложнений. Проведено 4 курса десенсибилизирующей терапии, в течение месяца получала преднизолон по 5 мг. Титр антител — 1 : 4096 — 1 : 2048. В 33—34 нед беременности — первый амниоцентез, ОПБ — 0,639,

что свидетельствовало о тяжелой форме гемолитической болезни у плода. В 34 нед начато родовозбуждение, но в связи с угрозой разрыва матки по рубцу роды закончены операцией кесарева сечения. Родился живой мальчик, масса тела 2600 г, рост 45 см, группа крови 0(I), резус-положительная. Гемоглобин в крови пуповины 80 г/л (8 г%), билирубин 153,9 мкмоль/л (9,0 мг%), имеется асцит, гепатоспленомегалия. У ребенка тяжелая форма гемолитической болезни. Проведено 3 заменных переливания крови. Ребенок переведен для долечивания в клинику детских болезней.

При показателях оптической плотности билирубина в околоплодных водах выше 0,700 отн. ед., как правило, имели место внутриутробная гибель плода либо смерть в родах от универсального отека. При величине ОПБ выше 0,700 отн. ед. сохранение беременности нецелесообразно в интересах здоровья матери, так как спасти ребенка не представляется возможным. Показатели спектрофотометрического исследования околоплодных вод у 26 женщин из 27 свидетельствовали о наличии у плода тяжелой формы заболеваний. У одной женщины по данным спектрофотометрического анализа определить степень тяжести заболевания в связи с выраженным многоводием не удалось.

Наши данные свидетельствуют о том, что спектрофотометрическое исследование околоплодных вод является одним из ведущих методов, позволяющих в 93,3% случаев в антенатальном периоде поставить правильный диагноз гемолитической болезни, определить степень ее тяжести и прогноз для плода. Точность определения степени тяжести гемолитической болезни на основании спектрофотометрического анализа повышается, если исследование проводится повторно. Точность диагностики гемолитической болезни плода на основании спектрофотометрического исследования представлена в табл. 14.

Из представленной таблицы видно, что наибольшее количество ошибок имело место при определении диагноза легкой и средней степени тяжести гемолитической болезни. Необходимо подчеркнуть, однако, что ни один случай неверного предсказания не привел к неблагоприятному исходу для плода.

На основании спектрофотометрического исследования околоплодных вод точность антенатального

ТАБЛИЦА 14

Точность диагностики гемолитической болезни плода на основании спектрофотометрического исследования

Группы наблюдений	Число наблюдений	Антенатально диагноз установлен		Характер диагностической ошибки	
		верно	ошибочно	Недооценка степени тяжести гемолитической болезни	Переоценка степени тяжести гемолитической болезни
I группа (здоровые)	93	88	5	—	5
Гемолитическая болезнь					
II группа (легкая форма)	92	81	11	7	4
III группа (форма средней тяжести)	85	82	3	3	—
IV группа (тяжелая форма)	27	26	1	1	—
Всего	297	277 93,2%	20 6,8%	11 3,6%	9 3,2%

предсказания тяжести гемолитической болезни составляет 80% [Palliez et al., 1967] — 91% [Bevis, 1969]. При учете только данных спектрофотометрического исследования могут иметь место как переоценка, так и недооценка степени тяжести заболевания плода. Эти ошибки могут быть, на наш взгляд, обусловлены рядом причин. К ним относятся технические погрешности при выполнении исследования; примесь к околоплодным водам мекония или крови; значительные колебания объема амниотической жидкости в норме; случайное получение при амниоцентезе других жидкостей (моча матери, асцитическая жидкость из брюшной полости плода при универсальном отеке).

Учитывая некоторые трудности в интерпретации спектрофотометрических данных исследования околоплодных вод, ряд авторов [Филина Е. И. и соавт., 1971; Reil et al., 1969] используют для диагностики химическое определение билирубина, считая его более специфичным. Black и соавт. (1969) применили

метод определения билирубина после экстракции его хлороформом. Lewi (1967) предлагает определять концентрацию билирубина в околоплодных водах путем добавления их к жидкости, заведомо содержащей билирубин. Количество билирубина определяют до и после добавления околоплодных вод. Получаемая разница отражает содержание билирубина в околоплодных водах. Метод ценен при наличии в водах крови и мекония. Автор приходит к выводу о том, что спектрофотометрический и химический методы не следует противопоставлять друг другу, нужно использовать их параллельно.

В настоящее время отдается предпочтение спектрофотометрическому методу исследования околоплодных вод.

Содержание общего белка в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни плода. Трудности интерпретации изменения уровня билирубина заставляют искать дополнительные тесты для улучшения антенатальной диагностики. По выражению Misenhimer (1964), при тяжелой форме гемолитической болезни плод находится в состоянии «метаболического инсульта». Несомненно, что изменение его состояния должно отразиться на основных биохимических компонентах околоплодных вод.

Одним из тестов является определение общего белка в околоплодных водах. По данным А. М. Сазанского (1961), количество белка в околоплодных водах увеличивается независимо от его содержания в сыворотке крови матери и в конце беременности составляет 3,10 г/л (0,310 г%). Белки в воды поступают от плода, и по мере его созревания содержание их уменьшается [Mentasti, 1959; Schulman, 1970].

Вопрос о состоянии белкового обмена у матери и плода при изоиммунизации до настоящего времени освещен недостаточно. По мнению Н. А. Ведерман (1965), концентрация белка в околоплодных водах при резус-конфликте значительно снижена. По данным Queenan и соавт. (1970, 1972), отмечается значительное увеличение содержания белка при тяжелой форме заболевания. Аналогичные данные получены Jonasson (1972). Авторы считают, что опреде-

ление содержания белка очень важно для установления тяжести гемолитической болезни у плода и может быть использовано как прогностический тест. В связи с этим интересно отметить исследования А. И. Егоровой и Н. М. Аксеновой (1972) о нарушении белковосинтезирующей функции печени у ребенка с гемолитической болезнью. Очевидно, что исследование белка в водах может служить дополнительным тестом для оценки функции печени плода.

Определение общего белка в околоплодных водах мы производили по методу Lowry. Он представляет собой комбинацию биуретового метода, основанного на образовании окрашенного комплекса пептидов, связанных с Cu (NH—CO), с методом Фолина, при котором реактив дает с ароматическими аминокислотами синее окрашивание.

Используемые реактивы: реактив А — 2% раствор углекислого натрия в 0,1 н. растворе NaOH. Реактив — В — 0,5% раствор кристаллического сульфата меди в 1% растворе виннокислого натрия. Реактив С — 15 мл реактива А + 0,3 мл реактива В (готовится перед анализом). Реактив Фолина — 100 г вольфрамата натрия + 25 г молибдата натрия + 50 мл 85% фосфорной кислоты + 700 мл дистиллированной воды. Смесь кипятят в течение 10 ч, затем добавляют 150 г сульфата лития, 5—10 капель бромной воды, 3 капли 0,1% раствора фенолфталеина.

Ход определения представлен в табл. 15.

ТАБЛИЦА 15

Определение концентрации общего белка по методу Lowry (1951)

Разведенная амниотическая жидкость	Дистиллированная вода, мл	Реактив С, мл	Экспозиция, мин	Реактив Фолина, мл	Экспозиция, мин
0,1 мл	0,3	2,0	10	0,2	30
0,2	0,2	2,0	10	0,2	30
Контроль	0,4	2,0	10	0,2	30

Исходное разведение: к 1 мл околоплодных вод после центрифугирования добавляют 0,9 мл дистиллированной воды (разведение в 10 раз). Из разведенной амниотической жидкости берут 0,1 мл и добавляют 0,3 мл дистиллированной воды (разведение в 4 раза) в две пробирки. В две другие пробирки берут по 0,2 мл разведенной амниотической жидкости и добавляют по 0,2 мл дистиллированной воды. Контроль — 0,4 мл дистиллированной воды. В каждую пробирку добавляют по 2 мл реактива

С, смешивают, выдерживают 10 мин при комнатной температуре. Затем во все пробирки добавляют по 0,2 мл реактива Фолина. Через 30 мин пребывания пробирок при комнатной температуре измеряют интенсивность окраски растворов по отношению к дистиллированной воде на аппарате ФЭК-56, светофильтр 9 (длина волны 750 нм) в кюветах с толщиной слоя 0,5 см. Количество общего белка вычисляют по калибровочной кривой, построенной по раствору белка известной концентрации, на оси абсцисс откладывают показатели, полученные на аппарате ФЭК, на оси ординат — концентрацию белка в мкг. В расчет принимают показатели ФЭК в пределах от 0,095 до 0,17. Пересчет производят на 1 мл амниотической жидкости.

Пример расчета: при фотометрировании окрашенных растворов с содержанием 0,1 мл разведенной амниотической жидкости показатели ФЭК соответствовали 0,150 и 0,152; контроль — 0,026. Из среднего показателя испытуемой пробы (0,151) вычитали контроль (0,026), получают показатель, которому на калибровочной кривой соответствует концентрация белка 38,5 мкг. В 0,1 мл околоплодных вод его содержится в 10 раз больше, т. е. 38,5 мкг $\times$ 10, в 1 мл — 38,5 $\times$ 10 $\times$ 10 = 3850 мкг, или 0,385 г% (или 3,85 г/л).

Определение содержания общего белка в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни представляет большой интерес, так как при физиологически протекающей беременности содержание общего белка в околоплодных водах тесно связано с содержанием билирубина и подобно изменению его уровня снижается по мере прогрессирования беременности. Подобные данные получены нами у женщин, родивших здоровых детей (табл. 16).

ТАБЛИЦА 16

Содержание общего белка в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни

Группа наблюдений	Число исследований	Содержание общего белка в водах (г/л)		
		30—34 нед	35—37 нед	38—40 нед
I группа (здоровые)	98	2,58±0,21 (0,258±0,021 г%)	2,48±0,13 (0,248±0,013 г%)	2,31±0,13 (0,231±0,0132 г%)
Гемолитическая болезнь				
II группа (легкая форма)	93	3,01±0,21 (0,301±0,021 г%)	2,49±0,12 (0,249±0,012 г)	2,42±0,16 (0,242±0,016 г%)
III группа (форма средней тяжести)	90	3,08±0,21 (0,308±0,021 г%)	3,17±0,18 (0,317±0,012 г%)	3,67±0,23 (0,367±0,023 г%)
IV группа (тяжелая форма)	43	7,69±1,32 (0,769±0,132 г%)	7,70±1,40 (0,770±0,140 г%)	—

В группе женщин, родивших здоровых детей, содержание общего белка в околоплодных водах колебалось в 30—34 нед беременности от 4,15 г/л до 1,63 г/л (0,415—0,163 г%). В 35—37 нед беременности оно варьировало от 4,60 до 1,06 г/л (0,460—0,106 г%). В 38 —40 нед беременности содержание общего белка в водах составило 4,50—1,06 г/л (0,450—0,106 г%).

На основании наших данных мы не смогли выявить зависимости между содержанием белка в околоплодных водах и массой плода. Однако почти в половине исследований в этой группе меньшее содержание белка в водах перед родами соответствовало большей массе плода при рождении. Интересно отметить, что при повышении величины ОПБ при резус-отрицательной крови у плода содержание общего белка в водах находилось в пределах величин, характерных для здоровых детей.

У женщин, родивших детей с легкой формой гемолитической болезни, в 30—34 нед беременности содержание общего белка в околоплодных водах колебалось от 5,75 до 1,40 г/л (0,575—0,140 г%), в 35—37 нед — от 5,0 до 1,6 г/л (0,5—0,16 г%), в 38—40 нед концентрация белка в околоплодных водах не отличалась от показателей в первой группе и колебалась от 4,50 до 1,20 г/л (0,450—0,120 г%). Примесь мекония и крови не оказывала влияния на содержание белка.

При гемолитической болезни средней тяжести содержание общего белка в водах на сроке 30—34 нед беременности колебалось от 5,35 до 1,93 г/л (0,535—0,193 г%), что превышало его уровень при рождении здоровых детей (разница статистически достоверна.) В 35—37 нед беременности отмечено увеличение содержания белка по сравнению с предыдущими группами; оно колебалось от 5,00 до 1,6 г/л (0,500—0,160 г%). В 38—40 нед беременности концентрация белка в водах равнялась 5,80—2,75 г/л, (0,580—0,275 г%).

У женщин, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни, во все сроки беременности содержание белка в водах было чрезвычайно высоким. Так, на сроке 30—34 нед беременности оно

колебалось от 16,10 до 3,88 г/л, (1,61 — 0,388 г%), 35—37 нед — от 22,5 до 3,80 г/л (2,250—0,380 г%), равняясь в среднем 7,70 ± 1,47 г/л (0,770 ± 0,147 г%), что более чем в 2,9 раз превышало содержание белка в водах при рождении здоровых детей. Высокий уровень белка в околоплодных водах, как правило, отмечался при отечной форме гемолитической болезни плода. При содержании белка в водах, превышавшем 8,00 г/л (0,800 г%), не выжил ни один ребенок.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что при отечной форме у плода имеется выраженная гипопротеинемия, способствующая развитию генерализованного отека. По мнению Gordon (1971), гипопротеинемия связана, с одной стороны, с нарушением способности печени синтезировать белок, с другой — с потерей его плодом. Исходя из этого предположения высокий уровень белка в водах при отечной форме заболевания, по-видимому, является следствием потери его плодом и свидетельствует о наступлении у него необратимых изменений в печени. Содержание белка в водах в какой-то степени отражает и функциональную способность печени плода. Проведенные исследования указывают на тесную связь между содержанием белка в околоплодных водах и данными спектрофотометрического исследования вод, особенно при тяжелой форме гемолитической болезни (рис. 13).

По нашим данным, определение белка в околоплодных водах является не только важным диагностическим, но и прогностическим тестом для оценки степени тяжести гемолитической болезни у плода. Тем не менее, мы должны отметить, что определение содержания белка в водах как диагностический тест намного уступает спектрофотометрическому методу, так как индивидуальные колебания содержания белка в околоплодных водах довольно велики. Более четкие результаты получены только при тяжелой форме гемолитической болезни плода. Поэтому определение содержания белка в водах является тестом, дополняющим спектрофотометрический метод в оценке степени тяжести гемолитической болезни.

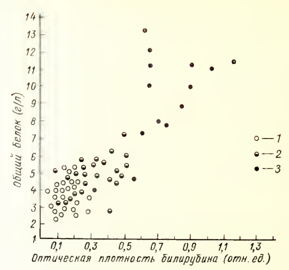


Рис. 13. Зависимость между концентрацией общего белка и оптической плотностью билирубина в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни у плода:

1 — здоровые дети; легкая форма гемолитической болезни; 2 — гемолитическая болезнь средней тяжести; 3 — тяжелая форма гемолитической болезни.

Изменение содержания глюкозы в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни плода. Несомненный интерес представляет изучение углеводного обмена околоплодных вод, так как углеводы являются наиболее важным источником энергии для плода. По данным Schereiner и Schmid (1969), при неосложненной беременности концентрация глюкозы в водах снижается с 537 г/л (53,7 мг%) в 14—16 нед до 222 г/л (22,2 мг%) в 35—40 нед. По их мнению, неспособность печени плода сохранять гликоген и регулировать концентрацию сахара в крови до 12—15 нед беременности приводит к увеличению его содержания в околоплодных водах. Как только печень плода начинает активно накапливать гликоген, содержание глюкозы в околоплодных водах снижается.

Таким образом, определение ее концентрации в околоплодных водах представляет большой интерес,

так как в какой-то степени может отражать функциональное состояние печени плода, что особенно важно при резус-конфликте.

Данные об изменении содержания глюкозы в водах при изоиммунизации немногочисленны и противоречивы. По данным Palliez и Biserte (1970), четкое различие между концентрацией глюкозы в норме и при гемолитической болезни отсутствует. В то же время Kittrich (1968) обнаружил, что изменение обмена у плода с гемолитической болезнью отражается на содержании глюкозы в околоплодных водах и результаты исследования должны приниматься во внимание в комплексе с другими биохимическими показателями.

Для опрсдслення глюкозы в околоплодиых водах мы прнменилн набор реактнвов БИО-Тест глюкоза, Лахема (ЧССР). Набор содсржит: стабилнзнрованный раствор 0-толуднна в уксусной кнслоте, трнхлоруксусную кислоту, эталонный раствор глюкозы.

Прннцнп метода основан на образованнн глюкозой с 0-толуиднном в кнслой среде прн иагреваинн комплекса зелеио-сннего цвета. Этнм методом определяют так называемую истиниую глюкозу.

Ход определения: в пробнрку для центрнфугировання наливают 1 мл амннотнческой жндкостн н добавляют 0,25 мл 40% раствора трнхлоруксусной кнслоты. Содержнмое центрифугнруют в течеине 20 мни. В две пробнркн налнвают по 0,5 мл прозрачного супернатанта и добавляют по 4,5 мл 0-толуднннового раствора. Пробирку выдержнвают иа кипящей бане точио 8 мнн. Затем охлаждают до комиатной температуры н фотометрнруют по отношенню к днстнллнрованной воде при длнне волиы 630 им (светофнльтр 9), прнменяя кюветы с толщнной слоя в 1 см и объемом 5 мл. Раствор для контроля приготавлнвают из 0,5 мл 40% раствора трнхлоруксусиой кислоты н 4,5 мл 0-толуднна Смесь не центрнфугируют, а обрабатывают так же, как раствор нспытуемой пробы. Эталонный раствор глюкозы готовят следующнм образом: к 1 мл эталониого раствора глюкозы (200 мл/ /100 мл) добавляют 4,0 мл дистнллированной воды. Расчет глюкозы производят по формуле:

$$X = \frac{E_{амн}}{E_{эт}} \times 20$$

где $E_{амн}$ — экстинкция испытуемой пробы, $E_{эт}$ — экстннкция разбавленного эталонного раствора глюкозы, 20 — содержаиие глюкозы в эталоином растворе, X — концентрацня глюкозы в мг%.

Пример расчета: прн фотометрнрованнн пробы по отношенню к дистнллнрованиой воде была иайдена экстинкция 0,320 н 0,318 (средняя 0,319). Прн фотометрированин параллельио аналнзируе-

мому эталонному раствору получена экстинкция 0,265 и 0,266 (средняя 0,265).

$$X = \frac{0,320 \times 20}{0,265} = 24,07 \text{ мг\% глюкозы, или } 1,20 \text{ ммоль/л}$$

Исследование содержания глюкозы при различных формах гемолитической болезни проведено нами при сроке беременности от 35 до 37 нед, т. е. в период, когда чаще всего решается вопрос о времени родоразрешения при резус-конфликте (табл. 17).

ТАБЛИЦА 17

Содержание глюкозы в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни плода

Группа наблюдений	Число исследований	Содержание глюкозы в околоплодных водах в 35—37 нед беременности, ммоль/л
I группа (здоровые)	40	1,225±0,04 (24,5±0,8 мг%)
Гемолитическая болезнь		
II группа (легкая форма)	38	1,312±0,05 (26,24±1,06 мг%)
III группа (форма средней тяжести)	39	1,362±0,09 (27,25±1,8 мг%)
IV группа (тяжелая форма)	14	1,655±0,11 (33,1±2,3 мг%)

При легкой и средней тяжести гемолитической болезни у плода содержание глюкозы в околоплодных водах существенно не отличается от такового при рождении здоровых детей. У женщин, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни, концентрация глюкозы в околоплодных водах заметно выше, чем в других группах ($P < 0,001$).

Таким образом, при легкой и средней тяжести гемолитической болезни плода содержание глюкозы в околоплодных водах отражает достаточную функциональную способность печени превращать глюкозу в гликоген. При тяжелой форме заболевания увеличение содержания глюкозы в околоплодных водах свидетельствует о снижении гликогенообразо-

вательной функции печени и является дополнительным подтверждением степени тяжести гемолитической болезни. Исследование содержания глюкозы в околоплодных водах является дополнительным тестом для антенатальной диагностики гемолитической болезни плода.

Концентрация креатинина в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни плода. При решении вопроса о сроке преждевременного родоразрешения несомненный интерес представляет установление степени зрелости плода. Одним из компонентов околоплодных вод, определение которого может помочь решить эту задачу, является креатинин. С прогрессированием беременности происходит увеличение его концентрации [Giraud, 1970; Delecour et al., 1970; Issaac et al., 1973, и др.].

По мнению Schulman (1969), повышение содержания креатинина в водах связано либо с поступлением его из мочи плода, либо за счет уменьшения объема амниотической жидкости. По мере прогрессирования беременности увеличиваются клубочки почек плода, улучшается функция канальцев. Креатинин, фильтруемый в клубочках, не всасывается в канальцах и обнаруживается в околоплодных водах в возрастающем количестве.

Повышение его содержания с увеличением срока беременности связано, по данным Pitkin с соавт. (1967), с увеличивающимся диурезом плода, а по мнению Gard (1966), со сравнительным уменьшением объема амниотической жидкости.

Каким образом изменяется концентрация креатинина в водах при различных формах гемолитической болезни и может ли этот показатель отражать степень зрелости плода с гемолитической болезнью — неизвестно. Имеются единичные работы, данные которых противоречивы. Donnal и соавт. (1971) показали, что содержание креатинина при изоиммунизации мало отличается от такового при неосложненной беременности, а с увеличением сроков беременности его уровень повышается. В то же время Hinkley и соавт. (1973) отметили, что при резус-сенсибилизации концентрация креатинина ниже, чем у здоровых беременных. Снижение его уровня коррелировало

с ухудшением состояния плода. Авторы считают, что содержание креатинина в амниотической жидкости можно использовать в качестве показателя состояния плода при резус-конфликте.

Креатинин в околоплодных водах мы определяли колориметрическим методом, основанным на образовании цветной реакции при взаимодействии креатинина с пикриновой кислотой. Используемые реактивы: 10% раствор трихлоруксусной кислоты, 1,2% раствор пикриновой кислоты, 3 — 10% раствор NaOH.

Ход определения: к 1 мл амниотической жидкости после центрифугирования добавляют 1 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты, тщательно перемешивают и центрифугируют 10 мин. Для контроля берут 1 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты. В опыт и в контроль добавляют по 0,2 мл 10% раствора NaOH, 0,2 мл пикриновой кислоты, вновь перемешивают. Оставляют на 10 мин при комнатной температуре, затем доливают в контроль 3,6 мл дистиллированной воды, в опыт — 4,1 мл. Измерение интенсивности окраски растворов производят на аппарате ФЭК-Н56, при 4-м светофильтре и толщине слоя в 1 см. Концентрацию креатинина в мг%, соответствующую показателям ФЭК, определяют по калибровочной таблице:

Показатели ФЭК	Креатинин в мг%	Показатели ФЭК	Креатинин в мг%
0,011	0,25	0,060	1,25
0,025	0,5	0,070	1,50
0,035	0,557	0,085	1,55
0,050	1,0	0,100	2,00 и т. д.

Определение содержания креатинина в околоплодных водах проведено нами у 50 женщин при неосложненной беременности в сроки 30—40 нед. Всего произведено 105 анализов. Результаты исследования показали, что с прогрессированием беременности содержание креатинина в водах увеличивается. Средняя концентрация креатинина, равная 0,16 ммоль/л (2,0 мг%), соответствовала, по нашим наблюдениям, сроку беременности 36 нед. Из 105 исследований только в 4 (3,8%) его уровень превышал 2,02 мг% (рис. 14). Концентрация креатинина, определяемая в конце беременности и равная 0,20 ммоль/л (2,5 мг%), соответствовала средней величине массы тела ребенка, равной 3300 г. Если использовать как критерий зрелости массу тела ребенка 2500 г, то в качестве нижней границы показателя достаточной зрелости плода, определяемой по концентрации креатинина в околоплодных водах,

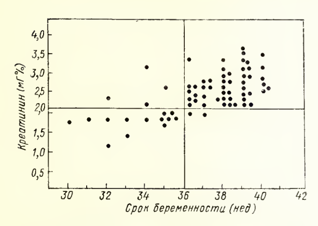


Рис. 14. Концентрация креатинина в околоплодных водах в зависимости от срока беременности

следует принять величину 0,14 ммоль/л (1,8 мг%). В наших наблюдениях только у 5 (4,7%) женщин при содержании креатинина ниже 0,14 ммоль/л родились дети с массой тела более 2500 г (рис. 15).

Таким образом, наши данные подтверждают положение о том, что при неосложненной беременности содержание креатинина в околоплодных водах является достаточно достоверным показателем зрелости плода.

При сравнительном изучении содержания креатинина в водах у резус-сенсибилизированных женщин при различных формах гемолитической болезни плода получены данные, представленные в табл. 18.

Представленные данные показывают, что у женщин, родивших здоровых детей (I группа), содержание креатинина в околоплодных водах не отличается от соответствующих показателей при неосложненной беременности при всех указанных сроках проводимого анализа. В 3 исследованиях из 80 уровень креатинина был низким при достаточно большой массе плода; таким образом, в данной группе процент диагностических ошибок составил 3,7.

Содержание креатинина при рождении здоровых детей и страдающих легкой формой гемолитической болезни также было сходно. Однако у 6 из 92 жен-

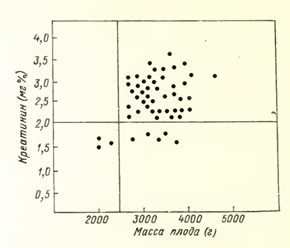


Рис. 15. Концентрация креатиниина в околоплодиых водах в зависимости от массы плода.

щин содержание креатинина в водах не соответствовало зрелости плода (процент ошибок 6,5).

ТАБЛИЦА 18

Содержание креатинина в околоплодиых водах при различных формах гемолитической болезни у плода (ммоль/л)

Группа наблюдений	Число исследований	Содержание креатинина в околоплодных водах (ммоль/л) при различных сроках беременности		
		30—34 нед	35—37 нед	38—40 нед
Неосложненная беременность	105	0,151±0,01 (1,89±0,16 мг%)	0,180±0,01 (2,26±0,08 мг%)	0,200±0,005 (2,51±0,07 мг%)
I группа (здоровые дети)	80	0,152±0,01 (1,90±0,16 мг%)	0,180±0,04 (2,25±0,07 мг%)	0,201±0,005 (2,52±0,07 мг%)
Гемолитическая болезнь плода				
II группа (легкая форма)	120	0,144±0,01 (1,8±0,15 мг%)	0,180±0,04 (2,25±0,07 мг%)	0,204±0,007 (2,55±0,09 мг%)
III группа (форма средней тяжести)	126	0,145±0,009 (1,82±0,12 мг%)	0,174±0,08 (2,18±0,1 мг%)	0,204±0,09 (2,55±0,11 мг%)
IV группа (тяжелая форма)	50	0,119±0,008 (1,49±0,10 мг%)	0,125±0,01 (1,57±0,15 мг%)	—

При гемолитической болезни средней тяжести содержание креатинина в околоплодных водах также мало отличалось от соответствующих показателей предыдущих групп. Однако процент диагностических ошибок был выше (8,2).

Таким образом, по мере нарастания степени тяжести гемолитической болезни у плода процент ошибок возрастает. Это еще более заметно по данным обследования, проведенного при рождении детей с тяжелой формой гемолитической болезни. Было выявлено, что содержание креатинина в околоплодных водах резко снижается до цифр, не соответствующих ни массе тела плода, ии сроку беременности. Смертность детей была наибольшей в тех случаях, когда при сроке беременности 35—37 нед уровень креатинина в водах находился в пределах 0,04 ± ± 0,08 ммоль/л (0,5—1,0 мг%).

Низкая концентрация креатинина в околоплодных водах при тяжелой форме гемолитической болезни, особенно при универсальном отеке, обусловлена, повидимому, выраженным нарушением азотистого обмена, функциональной недостаточностью печени и затрудненным выведением креатинина почками плода из-за их отека. Таким образом, при тяжелой форме гемолитической болезни плода содержание креатинина в околоплодных водах не отражает степени зрелости плода, но является еще одним показателем тяжести его заболевания. Нами выявлена тесная корреляция между оптической плотностью билирубина в околоплодных водах и уровнем креатинина (рис. 16).

В заключение следует подчеркнуть, что ведущим методом в антенатальной диагностике гемолитической болезни плода является спектрофотометрическое определение оптической плотности билирубина. Проведение одного этого исследования позволяет в 92,3% случаев не только установить наличие гемолитической болезни у плода, но и определить степень ее тяжести.

Однократное исследование околоплодных вод, особенно в поздние сроки беременности, не всегда позволяет поставить правильный диагноз, поэтому исследование целесообразно начинать в 30—32 нед

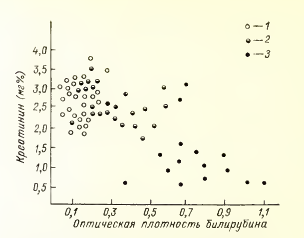


Рис. 16. Зависимость между концентрацией креатинина и оптической плотностью билирубина в околоплодных водах при различных формах гемолитической болезни:

1 — здоровые дети и легкая форма гемолитической болезни; 2 — гемолитическая болезнь средней тяжести; 3 — тяжелая форма гемолитической болезни

беременности и повторять до 2—3 раз. Клинические наблюдения показывают, что при «нормальной» или «1 + спектрофотограмме» досрочное родоразрешение нецелесообразно. Оптическая плотность билирубина на волне 450 нм, равная 0,35 отн. ед., или «2 + спектрофотограмма» является показанием к досрочному родоразрешению после 35 нед беременности. При спектрофотограмме, оцениваемой тремя или четырьмя плюсами (3+, 4+), необходимо немедленное родоразрешение во избежание внутриутробной гибели плода. Примесь мекония и крови в амниотической жидкости, а также резкие колебания объема околоплодных вод (многоводие, маловодие), большое количество хлопьев сыровидной смазки затрудняют спектрофотометрический анализ и нередко приводят к неправильной интерпретации полученных данных.

В большинстве случаев ошибки спектрофотометрического анализа могут быть корригированы другими биохимическими исследованиями, а именно: определением содержания общего белка, глюкозы, креатинина в околоплодных водах. В отдельности

каждый из этих показателей не может дать четкого представления о степени тяжести гемолитической болезни у плода, но учет их всех вместе существенно дополняет спектрофотометрический метод исследования и позволяет получить достаточно полную информацию о состоянии плода.

В последние годы стало возможным исследование околоплодных вод с целью получения иммунологических, генетических и некоторых эндокринологических данных. Опыт работы убеждает нас в том, что эти показатели могут дать новую и достаточно важную диагностическую информацию при риске возникновения иммунопатологии у беременных женщин.

Кислотно-основное состояние околоплодных вод при различных формах гемолитической болезни плода

В работах Л. С. Персианинова и соавт. (1967), Freda (1966), Gwojdzinski (1973) и др. показано, что у плодов с гемолитической болезнью отмечаются выраженная гипоксия и метаболический ацидоз.

Можно полагать, что изменение состояния плода, в частности, вызванное хронической гипоксией, не может не отразиться на показателях кислотно-основного состояния вод. Нами проведено изучение кислотно-основного состояния крови матери, околоплодных вод, крови из артерии и вены пуповины у 50 женщин и их детей при неосложненной беременности и у 200 резуссенсибилизированных женщин и их детей с различными формами болезни.

Динамическое изучение кислотно-основного состояния и газового состава околоплодных вод и параллельно крови матери проводили на аппарате микро-Аструп.

Амниотическую жидкость для исследования получали в анаэробных условиях. У беременных кровь брали из ногтевой фаланги пальца кисти в стеклянный гепаринизированный капилляр после создания местной гиперемии сразу после амниоцентеза.

В крови беременных, в околоплодных водах, а также в крови артерии и вены пуповины определяли концентрацию водородных ионов (pH), парциальное давление углекислого газа (pCO_2), величину буферных оснований (BB), избыток кислот или дефицит оснований (BE), величину стандартных (SB) и истинных (AB) бикарбонатов. Парциальное напряжение кислорода определяли

с помощью микроэлектрода оксимоиитора, вмоитированиого в аппарат микро-Аструп, иасыщение кислородом определяли гемо-рефлектометром Бринкмана. Все определения были сделаны в течение 30 мин после взятия околоплодных вод и крови.

Данные исследования кислотно-основного состояния крови матери представлены в табл. 19.

Как видно из таблицы, при неосложненной беременности в крови женщин имеет место метаболический компенсированный ацидоз в сочетании с дыхательным алкалозом, что соответствует данным литературы.

Аналогичные результаты получены при исследовании крови резус-сенсибилизированных женщин, родивших здоровых детей. В крови матерей, родивших детей с легкой формой гемолитической болезни, отмечается некоторое увеличение степени метаболического ацидоза, что проявляется повышением количества недоокисленных продуктов обмена ($BE = -5{,}52 \pm 0{,}3$ ммоль/л крови, $P < 0{,}01$). Вместе с тем, ацидоз остается компенсированным, наблюдается гипокапния и примерно то же количество бикарбонатов. В крови матерей, родивших детей с гемолитической болезнью средней тяжести, показатели кислотно-основного состояния крови мало чем отличаются от таковых у женщин I группы. Однако у $^1/_3$ женщин отмечено увеличение дефицита оснований в крови.

При тяжелой форме гемолитической болезни у плода в крови матери отмечены дальнейшее нарастание степени метаболического ацидоза и снижение щелочных резервов. По сравнению с I и II группами выявлены сдвиг pH в сторону кислой реакции ($P < 0{,}05$). Однако декомпенсации кислотно-основного состояния не было ни у одной женщины.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в крови беременных наблюдается метаболический компенсированный ацидоз в сочетании с дыхательным алкалозом. По мере нарастания тяжести гемолитической болезни плода в крови матери отмечаются увеличение количества недоокисленных продуктов обмена и некоторое снижение щелочных резервов. Значительных сдвигов концентрации водородных ионов и парциального давления углекислого газа

ТАБЛИЦА 19

Кислотно-основное состояние крови матери при неосложненной беременности и при различных формах гемолитической болезни плода

Группа наблюдений	Число исследований	pH	pCO_2, мм рт. ст. (кПа)	BE, ммоль/л крови	BB, ммоль/л крови	SB, ммоль/л плазмы	AB, ммоль/л плазмы
Неосложненная беременность	100	7,43±0,006	29,4±0,30 (3,82±0,03 кПа)	−4,4±0,36	38,9±0,6	20,3±0,3	18,7±0,3
I группа (здоровые дети)	80	7,43±0,006	29,47±0,49 (3,83±0,06 кПа)	−4,6±0,40	38,97±0,35	20,28±0,35	18,65±0,35
При гемолитической болезни плода							
II группа (легкая форма)	85	7,43±0,004	28,6±0,36 (3,71±0,04 кПа)	−5,52±0,30	36,77±0,8	19,3±0,38	18,05±0,29
III группа (форма средней тяжести)	84	7,43±0,004	28,86±0,51 (3,75±0,07 кПа)	−5,59±0,54	39,54±1,13	20,57±0,49	18,85±0,46
IV группа (тяжелая форма)	26	7,41±0,007	29,06±0,79 (3,77±0,10 кПа)	−6,04±0,36	35,75±1,5	18,67±0,5	17,94±0,29

не происходит. Это указывает на огромные компенсаторные возможности организма беременной женщины. Постоянство концентрации водородных ионов в крови матери обеспечивается буферной системой крови, доказательством чему служит снижение щелочных резервов при тяжелой форме гемолитической болезни плода. Вместе с тем, имеющиеся изменения кислотно-основного состояния крови матери не могут оказать существенного влияния на показатели кислотно-основного состояния околоплодных вод при различных формах гемолитической болезни плода.

Исследование кислотно-основного состояния околоплодных вод при неосложненной беременности показало, что по мере прогрессирования беременности происходит снижение концентрации водородных ионов (табл. 20). Одновременно наблюдаются некоторое увеличение количества недоокисленных продуктов обмена и снижение содержания всех буферных оснований.

Таким образом, по мере прогрессирования неосложненной беременности в околоплодных водах наблюдаются усиление метаболического ацидоза, некоторое повышение парциального давления углекислого газа, увеличение количества недоокисленных продуктов обмена и снижение щелочных резервов. Отмеченные изменения при неосложненной беременности являются, очевидно, отражением физиологических условий, необходимых для нормального развития плода. Это подтверждается клиническим состоянием детей при рождении и результатами исследования дыхательной функции и кислотно-основного состояния крови здоровых детей, бравшейся у них до первого вдоха, т. е. в условиях, приближающихся к внутриутробным.

Из представленных данных видно, что плод даже при физиологически протекающей беременности находится в условиях сниженного кислородного снабжения, что, по-видимому, связано с ухудшением оксигенации организма матери в конце беременности, и особенно в родах. Венозно-артериальная разница указывает на достаточное поглощение кислорода тканями. Концентрация водородных ионов остается на достаточно высоком уровне, однако имеется значительный дефицит оснований.

ТАБЛИЦА 20

Кислотно-основное состоянне околоплодных вод и крови плода при неосложненной беременности

Срок беременности и матернал исследования	pH	pCO_2 мм рт. ст. (кПа)	BE, ммоль/л крови	BB, ммоль/л крови	SB, ммоль/л плазмы	AB, ммоль/л плазмы	pO_2, мм рт. ст (кПа)	Насыщенне крови кислородом, %	Венозно-артериальная разница, %
Околоплодные воды									
30—34 нед	7,28 ±0,02	32,5 ±2,20 (4,22±0,28)	—9,9 ±0,5	31,7 ±1,8	7,9 ±0,4	7,1 ±0,25	—	—	—
35—37 нед	7,22 ±0,01	35,9 ±1,0 (4,66±0,13)	—11,2 ±0,3	29,3 ±0,6	7,25 ±0,15	6,8 ±0,15	—	—	—
38—40 нед	7,19 ±0,01	38,37 ±1,4 (4,99±0,18)	—11,9 ±0,5	29,0 ±0,7	7,25 ±0,15	6,6 ±0,25	—	—	—
Кровь									
Артерия пуповины (А)	7,21 ±0,009	38,3 ±0,9 (4,97±0,11)	—11,8 ±0,4	34,9 ±0,6	7,5 ±0,1	7,35 ±0,2	19,9 ±0,8 (2,58±0,10)	28,4 ±2,2	—
Вена пуповины (В)	7,27 ±0,009	33,26 ±0,8 (4,32±0,10)	—10,1 ±0,3	35,7 ±0,6	8,2 ±0,15	7,45 ±0,15	29,8 ±1,1 (3,87±0,14)	50,6 ±2,8	22,2 ±1,6

Сопоставление полученных данных свидетельствует о том, что показатели кислотно-основного состояния околоплодных вод в конце неосложненной беременности адекватны соответствующим показателям венозной крови плода, отражающей газообмен в его тканях. В связи с этим исследование кислотно-основного состояния околоплодных вод у резус-сенсибилизированных женщин может дать существенную информацию о состоянии плода при различных формах гемолитической болезни.

У резус-сенсибилизированных женщин, родивших здоровых детей, все показатели кислотно-основного состояния околоплодных вод мало отличались от таковых при неосложненной беременности (табл. 21).

Данные таблицы 21 свидетельствуют также о сходном характере изменений кислотно-основного состояния крови у плода при неосложненной беременности и у здоровых детей, рожденных резус-сенсибилизированными женщинами.

При легкой форме гемолитической болезни плода кислотно-основное состояние околоплодных вод не отличается от такового в указанной выше группе (табл. 22). Отсутствие различий можно объяснить тем, что кислотно-основное состояние крови плода при легкой форме гемолитической болезни мало чем отличается от соответствующих показателей крови у здоровых плодов. Отмечается небольшое снижение щелочных резервов и кислородной емкости крови. Однако ее насыщение кислородом выше, чем у здоровых детей ($P < 0{,}001$), что, вероятно, связано с некоторым напряжением компенсаторных механизмов организма ребенка. Несмотря на небольшое увеличение насыщения крови кислородом, венозно-артериальная разница крови в этой группе ниже, чем у здоровых детей.

При рождении плода с гемолитической болезнью средней тяжести по мере прогрессирования беременности также отмечено снижение концентрации водородных ионов в околоплодных водах, однако в большей степени, чем в I и II группах: величина pH в 30—34 нед составила $7{,}21 \pm 0{,}014$, в 35—37 нед — $7{,}18 \pm 0{,}013$, в 38—40 нед — $7{,}17 \pm 0{,}017$. Других изменений не выявлено.

ТАБЛИЦА 21

Кислотно-основное состояние околоплодных вод и крови плода у резус-сенсибилизированных женщин, родивших здоровых детей

Срок беременности и объект исследования	pH	pCO_2, мм рт. ст. (кПв)	BE, ммоль/л крови	BB, ммоль/л крови	SB, ммоль/л плазмы	AB, ммоль/л плазмы	pO_2, мм рт. ст. (кПа)	Насыщение крови кислородом, %	Веноизо-артериальная разница, %	Кислородная емкость крови, л/л
Околоплодные воды										
30—34 нед	7,28 ±0,2	32,5 ±2,27 (4,22±0,29)	—9,96 ±0,5	30,7 ±1,8	7,4 ±0,4	7,3 ±0,25	—	—	—	—
35—37 нед	7,21 ±0,013	36,0 ±1,0 (4,68±0,13)	—11,3 ±0,36	29,5 ±0,7	7,15 ±0,15	6,9 ±0,15	—	—	—	—
38—40 нед	7,18 ±0,016	38,4 ±1,3 (4,99±0,10)	—11,9 ±0,5	28,87 ±0,6	6,75 ±0,25	6,4 ±0,25	—	—	—	—
Кровь										
Артерия пуповины (А)	7,21 ±0,008	38,4 ±0,8 (4,99±0,10)	—11,9 ±0,4	34,8 ±0,15	7,5 ±0,1	7,3 ±0,1	19,9 ±0,8 (2,58±0,10)	28,2 ±2,2	—	—
Вена пуповины (В)	7,27 ±0,007	34,0 ±0,7 (4,42±0,09)	—10,2 ±0,3	35,9 ±0,5	8,05 ±0,15	7,45 ±0,1	27,29 ±1,1 (3,58±0,14)	50,4 ±1,8	22,2 ±1,6	0,246 ±0,0041

ТАБЛИЦА 22

Кислотно-основное состояние околоплодных вод и крови плода при легкой форме гемолитической болезни

Срок беременности и материал исследования	pH	pCO_2, мм рт. ст. мм рт. (кПа)	BE, ммоль/л крови	BB, ммоль/л крови	SB, ммоль/л крови	AB, ммоль/л крови	pO_2, мм рт. ст. (кПа)	Насыщение крови кислородом, %	Венозно-артериальная разница, %	Кислородная емкость крови, л/л
Околоплодные воды										
30—34 нед	7,26 ±0,025	34,3 ±1,4 (4,45±0,18)	−10,4 ±0,5	30,9 ±2,2	7,8 ±0,45	7,4 ±0,25				
35—37 нед	7,21 ±0,013	34,8 ±0,5 (4,52±0,06)	−11,9 ±0,3	29,1 ±0,8	7,4 ±0,25	7,0 ±0,2				
38—40 нед	7,18 ±0,014	37,5 ±1,3 (4,87±0,16)	−11,9 ±0,5	28,8 ±0,7	7,015 ±0,15	6,35 ±0,25				
Кровь										
Артерия пуповины (А)	7,21 ±0,014	36,3 ±0,9 (4,71±0,11)	−12,6 ±0,5	32,6 ±0,8	7,2 ±0,2	6,8 ±0,2	19,9 ±1,14 (2,58±0,14)	33,12 ±3,9		
Вена пуповины (В)	7,27 ±0,013	33,0 ±1,2 (4,29±0,15)	−10,9 ±0,4	35,4 ±0,9	7,75 ±0,15	7,09 ±0,15	29,5 ±1,3 (3,83±0,16)	53,6 ±3,1	19,8 ±2,9	0,2216 ±0,003

При исследовании кислотно-основного состояния крови плода с гемолитической болезнью средней тяжести обнаружено усиление гипоксии, снижение кислородной емкости крови, падение парциального давления кислорода в крови артерии и вены пуповины, снижение насыщения крови кислородом. Выявлено уменьшение венозно-артериальной разницы до 16,7 ± ± 3,1%, свидетельствующее о некотором ухудшении усвоения кислорода тканями.

При рождении ребенка с тяжелой формой гемолитической болезни наблюдаются небольшие изменения кислотно-основного состояния околоплодных вод (табл. 23). Имеются значительный сдвиг pH в сторону кислой реакции, увеличение количества недоокисленных продуктов обмена и выраженное снижение щелочных резервов.

Эти изменения являются отражением серьезных нарушений кислотно-основного состояния крови плода и нарастающей гипоксии. В связи с падением содержания гемоглобина у плода значительно снижается кислородная емкость крови, отмечаются дальнейшее снижение парциального давления кислорода и уменьшение насыщения крови кислородом. Выраженное снижение венозно-артериальной разницы свидетельствует о нарушении тканевого дыхания и измененной способности тканей усваивать кислород. В крови плодов с тяжелой формой гемолитической болезни имеют место выраженный патологический метаболический ацидоз, уменьшение щелочных резервов при одновременном увеличении парциального давления углекислого газа, что свидетельствует о крайне тяжелой степени нарушения обменных процессов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при гемолитической болезни плода происходят резкие изменения дыхательной функции и кислотно-основного состояния крови, а степень этих изменений увеличивается по мере нарастания тяжести заболевания. В частности, отмечаются снижение кислородной емкости крови, некоторое увеличение, а затем падение парциального давления и насыщения крови кислородом, значительное уменьшение венозно-артериальной разницы, что указывает на тяжелое

ТАБЛИЦА 23

Кислотно-основное состояние околоплодных вод и крови плода при тяжелой форме гемолитической болезни

Срок беременности и материал исследования	pH	pCO_2, мм рт. ст. (кПа)	BE, ммоль/л крови	BB, ммоль/л крови	SB, ммоль/л плазмы	AB, ммоль/л плазмы	pO_2, мм рт. ст. (кПа)	Насыщение крови кислородом, %	Веиозно-артериальная разница, %	Кислородная емкость крови (л/л)
Околоплодные воды										
30—34 нед	7,18 ±0,02	34,8 ∓1,5 (4,52±0,19)	−14,06 ±0,6	29,7 ±1,9	7,1 ±0,6	6,33 ±0,3	—	—	—	—
35—37 нед	7,14 ±0,025	34,2 ±0,2 (4,44±0,02)	−14,14 ±0,8	27,4 ±1,3	6,65 ±0,35	6,31 ±0,25	—	—	—	—
38—40 нед										
Кровь										
Артерия пуповины (А)	6,9 ±0,03	42,45 ±2,6 (5,5±0,30)	−20,5 ±0,8	25,09 ±0,4	4,9 ±0,25	4,8 ±0,2	14,0 ±1,9 (1,82±0,24)	23,5 ±1,9		
Вена пуповины (В)	7,01 ±0,03	40,2 ±1,6 (5,2±0,20)	−18,83 ±0,6	28,6 ±1,0	5,6 ±0,25	5,7 ±0,2	21,8 ∓1,9 (2,83±0,24)	29,14 ±3,3	5,5 ±1,6	0,1007 ±0,007

кислородное голодание плода, обусловленное анемией и интоксикацией непрямым билирубином.

В результате нарушения окислительных процессов развивается патологический метаболический ацидоз, который по мере увеличения тяжести заболевания из компенсированного переходит в декомпенсированный. Отмечается значительное снижение щелочных резервов крови при одновременном увеличении парциального давления углекислого газа.

Сравнительные исследования показали, что кислотно-основное состояние околоплодных вод при гемолитической болезни изменяется в том же направлении, что и кислотно-основное состояние крови плода.

Таким образом, его изучение может дать чрезвычайно важную информацию о состоянии плода.

Содержание эстриола в амниотической жидкости при гемолитической болезни плода

Определение содержания эстриола в моче является одним из наиболее надежных и точных тестов, позволяющих диагностировать различные нарушения развития плода, поскольку синтез эстриола во время беременности протекает при активном участии плода, а сам гормон является продуктом единой фето-плацентарной системы [Diczfalusy, 1968]. К сожалению, этот тест малопригоден для диагностики состояния плода при гемолитической болезни. В связи со значительным увеличением плаценты при этом заболевании, особенно при тяжелой форме, экскреция эстриола часто бывает нормальной или даже повышенной, несмотря на угрожаемое состояние плода [Schindler и Ratanasapa, 1968]. Более точное представление о состоянии при гемолитической болезни может дать определение уровня эстриола непосредственно в амниотической жидкости.

Эстриол поступает в околоплодные воды в основном из мочи плода, а также непосредственно из его сосудистой системы.

Таким образом, количество гормона в водах зависит в основном от состояния плодового фактора фето-плацентарной системы.

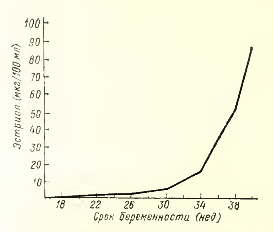


Рис. 17. Содержаиие эстриола в амниотической жидкости при неосложненной беремеиности.

В качестве контрольного исследования мы провели определение эстриола в амниотической жидкости у 50 женщин с неосложненным течением беременности при сроках от 17 до 40 нед. Околоплодные воды получали при амниоцентезе перед прерыванием беременности по медицинским показаниям или при вскрытии плодного пузыря. Эстриол в амниотической жидкости определяли по методу Brown.

Результаты исследования представлены на рис. 17. Как видно, по мере прогрессирования беременности наблюдается увеличение концентрации эстриола с $0{,}46 \pm 0{,}015$ мкг в 17—18 нед беременности до $87{,}1 \pm 13{,}0$ мкг в 100 мл амниотической жидкости в конце неосложненной беременности. Этот процесс до 30 нед происходит медленно. После 30 нед беременности содержание эстриола в околоплодных водах быстро увеличивается. Подобную закономерность отметили также Michil и соавт. (1971).

Определение эстриола в амниотической жидкости проведено у 48 резус-сенсибилизированных женщин с целью выявления диагностической значимости этого теста в комплексе антенатальной диагностики гемолитической болезни плода. Исследование проведено в сроки беременности от 29 до 40 нед (табл. 24).

ТАБЛИЦА 24

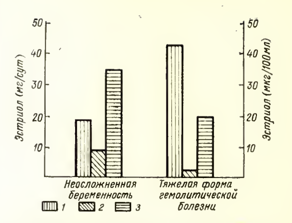
Содержание эстриола в амниотической жидкости при различных формах гемолитической болезни

Группа наблюдений	Число женщин	Число исследованных проб	Содержание эстриола мкг/100 мл
I группа (здоровые дети)	8	12	39,7±7,3
Гемолитическая болезнь			
II группа (легкая форма)	16	17	24,1±6,2
III группа (форма средней тяжести)	16	19	20,1±5,2
IV группа (тяжелая форма)	8	10	8,1±1,7
Всего	48	58	

Уровень эстриола в амниотической жидкости у резус-сенсибилизированных женщин, родивших здоровых детей, за период наблюдения с 30 до 40 нед беременности мало чем отличался от содержания гормона при неосложненной беременности. Его уровень у женщин, родивших детей с легкой формой гемолитической болезни, был несколько ниже. Наиболее выраженным снижение содержания эстриола в водах было у женщин, родивших детей с тяжелой формой гемолитической болезни.

При одновременном определении содержания эстриола в моче и в плазме крови (рис. 18) обнаружено, что тяжелая форма гемолитической болезни плода сопровождается снижением его уровня в крови. Наоборот, экскреция эстриола с мочой в этой группе женщин была значительно повышена, несмотря на тяжелое состояние плода, достигая 435 мг/сут при норме около 20 мг/сут [Орлова В. Г. и соавт., 1973].

Снижение уровня эстриола в амниотической жидкости при гемолитической болезни объясняется, по-видимому, несколькими факторами. По мнению Schindler и Ratanasapa (1968), при гемолитической болезни



Рнс. 18. Содержанне эстрнола в моче (1), плазме кровн (3) н в околоплодных водах (2) прн неосложненной беременностн и прн тяжелой форме гемолитнческой болезни

происходит нарушение биосинтеза эстриола в фетоплацентарной системе из-за недостатка 16α-ОН-гидроксилирования. Однако Klopper (1973) считает, что в биосинтезе эстриола более важную роль играет количество его предшественников, вырабатываемых надпочечниками плода. В связи с этим он полагает, что при гемолитической болезни в надпочечниках плода нарушается образование промежуточных продуктов биосинтеза эстриола.

Проведенные нами исследования показали, что определение содержания эстриола в амниотической жидкости при резус-конфликте является важным дополнительным диагностическим тестом в оценке состояния плода. По мере нарастания тяжести заболевания наблюдается значительное снижение содержания эстриола в околоплодных водах, особенно ярко выраженное при развитии у плода универсального отека. Снижение содержания эстриола в крови матери также может служить показателем ухудшения состояния плода. Определение содержания эстриола в моче матери при резус-конфликте не имеет большого диагностического значения в оценке состояния плода.

Иммунологический анализ околоплодных вод при гемолитической болезни

Большой интерес представляет иммунологический анализ околоплодных вод. По данным Hoffbauer (1969), присутствие антител в околоплодных водах является критерием тяжести гемолитической болезни. При наличии антител в водах 99% детей с резус-положительной кровью страдали гемолитической болезнью; смертность в этой группе составила 30%. При отсутствии антител у 25% детей была обнаружена резус-отрицательная кровь, у 50% — резус-положительная с легкой формой гемолитической болезни и у 25% средней тяжести и тяжелая форма гемолитической болезни. Смертность в этой группе составила 1%. По данным З. Ф. Васильевой (1972), антитела в водах были выявлены в 25,4% случаев и их присутствие всегда наблюдалось при тяжелой форме гемолитической болезни.

В противоположность этим данным Л. С. Волкова (1970) наблюдала противорезусные антитела в водах чаще при рождении детей с резус-отрицательной кровью. По мнению автора, при резус-конфликтной беременности в водах происходит взаимное связывание резус-фактора и поступающих от матери противорезусных антител, что мешает выявлению как тех, так и других.

Поскольку качественная АВ0-дифференцировка амниотической жидкости во всех случаях соответствует группе крови ребенка, определение последней также можно рассматривать в качестве одного из прогностических признаков. Согласно наблюдениям Murray и соавт. (1965) АВ0-несовместимость крови матери и плода при резус-иммунизации является защитным механизмом против тяжелого поражения плода. По данным Clarke (1958), в случае одновременной несовместимости крови матери и плода по АВ0- и резус-антигенам имеется один шанс из 500 для развития гемолитической болезни.

Определение группы крови плода по водам мы производили методом задержки гемагглютинации с использованием стандартных сывороток анти-А и анти-В в титре 1:128—1:256 и тест-

эритроцитов в виде 2—3% суспензии в разведении физиологическим раствором.

Техника исследования: 1. Околоплодные воды центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 2500 об/мин. Для реакции используется супернатант, свободный от эритроцитов и других частиц. 2. Приготавливают 4 ряда пробирок с последовательным двойным разведением сывороток анти-А и анти-В (по 1 капле в каждой пробирке). 3. В каждую пробирку двух рядов добавляют по 1 капле околоплодных вод, в другие 2 ряда пробирок (контрольные) — по 1 капле физиологического раствора. 4. Пробирки встряхивают и оставляют при комнатной температуре в течение 1 ч. 5. В пробирки с разведенной сывороткой анти-А добавляют по 1 капле тест-эритроцитов группы А(II), с сывороткой анти-В — по 1 капле тест-эритроцитов группы В(III). 6. Пробирки встряхивают и оставляют при комнатной температуре на 1,5 ч. 7. Результаты реакции агглютинации регистрируют знаком + (табл. 25).

ТАБЛИЦА 25

Пример регистрации результатов реакции агглютинации

Ряд пробирок	Антисыворотка	Тест-эритроциты	Результат реакции при разведениях сыворотки					
			1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64
Контроль								
1	Анти-А	А (II)	+++	+++	++	+	±	—
2	Анти-В	В (III)	+++	+++	++	+	±	—
Опыт								
1	Анти-А	А (II)	—	—	—	—	—	—
2	Анти-В	В (III)	+++	+++	++	+	±	—

В данном примере у плода А (II) группа крови, так как в водах присутствует антиген А, который «связал» антитела анти-А стандартной сыворотки; добавление в пробирку тест-эритроцитов группы А (II) не дало реакции агглютинации.

Определение антирезус-антител проводили по общепринятой методике [Соловьева Т. Г., 1963]; вместо сыворотки крови для исследования брали околоплодные воды.

Определение титра антител в околоплодных водах и группы крови плода произведено у 102 резус-сенсибилизированных женщин. Из них у 22 родились здоровые дети (у 12 выявлена резус-отрицательная, у 10 — резус-положительная кровь). У остальных женщин родились дети с гемолитической болезнью.

13 детей погибли от отечной формы гемолитической болезни. Всего проведено 116 исследований околоплодных вод. Результаты иммунологического анализа вод представлены в табл. 26.

ТАБЛИЦА 26

Результаты иммунологического анализа околоплодных вод и исход гемолитической болезни для плода

Антитела в околоплодных водах и их титр	Здоровые с Rh– кровью	Здоровые с Rh+ кровью	Гемолитическая болезнь				Всего
			легкая	средней тяжести	тяжелая		
					Всего	Умерло	
Не обнаружены	4	9	23	14	6	3	56
Обнаружены:	8	1	9	15	13	10	46
титр 1 : 1—1 : 2	4	1	6	4	3	2	
титр 1 : 4—1 : 8	1	—	3	7	7	5	
титр 1 : 16—1 : 32 и выше	3	—	4	4	3	3	

Как видно из представленных данных, при рождении ребенка с резус-отрицательной кровью у сенсибилизированных женщин антитела в водах выявлялись чаще (у 8 из 12), чем при рождении детей с резус-положительной кровью (у 38 из 91). Ранее это явление было описано Л. С. Волковой (1970).

Между исходом гемолитической болезни для плода и результатами иммунологического анализа вод выявлена определенная связь. В частности, при более тяжелой форме гемолитической болезни антитела в водах определялись чаще и в более высоком титре. Из 13 женщин, дети которых умерли, антитела в околоплодных водах обнаружены у 10, титр их колебался от 1 : 2 до 1 : 32.

Закономерной связи между величиной титра антител в крови матери и в околоплодных водах выявить не удалось. При обнаружении в амниотической жидкости антител у резус-сенсибилизированных женщин при отсутствии каких-либо других данных, свидетельствующих о внутриутробном страдании плода, можно думать, что плод совместим с матерью по резус-фактору. В случае обнаружения в водах высо-

кого титра антирезус-антител одновременно с симптомами поражения плода прогноз для ребенка с резус-положительным типом крови скорее всего будет неблагоприятным.

Как уже указывалось, гемолитическая болезнь протекает гораздо легче у плодов, кровь которых не совместима с кровью матери по системе AB0. В связи с этим антенатальное определение группы крови плода может явиться дополнительным тестом, важным в прогнозировании исхода беременности для ребенка.

Мы проанализировали результаты определения группы крови плода по данным иммунологического исследования амниотической жидкости у 102 беременных женщин (табл. 27).

ТАБЛИЦА 27

Результаты определения группы крови плода по изучению околоплодных вод

Совместимость крови матери и плода	Достоверность анализа	Здоровые дети	Гемолитическая болезнь		
			Легкая форма	Форма средней тяжести	Тяжелая форма
AB0-совместнмы	Верно	17	29	24	18
	Ошибочно	—	—	2	1
AB0-несовместнмы	Верно	5	3	3	—
	Ошнбочно	—	—	—	—
Всего		22	32	29	19

Как видно, процент ошибок составляет 2,9. Они были допущены в группах с выраженными явлениями гемолитической болезни у плода. Возможно, что в данном случае в околоплодные воды выделяется мало антигенов группы крови плода, т. е. он является слабым «секретором».

Накопленный опыт свидетельствует о том, что антенатальное определение группы крови плода имеет прогностическую ценность при иммуноконфликтной беременности, обусловленной несовместимостью

крови матери и плода не только по системе AB0, но и по резус-антигенам. Определение группы крови плода по околоплодным водам обладает высокой точностью (97,1%) и специфичностью. Оно позволяет еще до рождения ребенка подобрать необходимую группу крови для планируемого заменного переливания.

Значение определения пола плода при гемолитической болезни

Walker и Mollison (1957) показали, что неблагоприятный исход гемолитической болезни у мальчиков наблюдается в 2 раза чаще, чем у девочек. По мнению Woodrow и Donohoe (1968), это связано с тем, что при беременности плодом мужского пола наблюдается бóльший трансплацентарный переход эритроцитов плода в кровь матери и, возможно, в связи с этим бóльшая сенсибилизация и проницаемость плаценты для резус-антител. На основании исследования полового хроматина в клеточном составе амниотической жидкости можно определить пол плода, что является еще одним тестом в антенатальной диагностике гемолитической болезни плода.

Как показали результаты клинического обследования наблюдаемых нами женщин и их новорожденных, определение пола плода является важным прогностическим тестом, так как у мальчиков тяжелая форма гемолитической болезни наблюдалась в 4 раза чаще, чем у девочек. Исследование было проведено у 66 резус-сенсибилизированных женщин; у 6 из них вследствие малого содержания клеток эпидермиса плода в полученных пробах околоплодных вод определить пол плода не представилось возможным.

Амниотическую жидкость исследовали сразу после амниоцентеза. Из осадка, получаемого после центрифугирования при 800 об/мин в течение 5 мин и содержащего эмбриональные эпителиальные клетки, готовили мазки для определения X- и У-хроматина. Мазки фиксировали уксусной кислотой и метиловым спиртом в соотношении 3:1 и окрашивали вначале 0,05% раствором акрихина, затем 2% раствором ацеторсеина. Подсчет X-хроматина производили не менее 3—4 раз при анализе 100 клеток и брали среднее значение для каждой пробы околоплодных вод. Женский пол устанавливали в тех случаях, когда X-хроматин был в пределах 15—26%, мужской — 0 — 5%. У-хроматин

подсчитывали в 100 ядрах клеток. При наличии плода женского пола У-хроматин не обнаруживали, при наличии плода мужского пола он находился в пределах 40—100%.

Из 60 женщин у 30, по данным исследования вод, предполагалось рождение мальчика, у 26 — девочки. У 4 женщин результат исследования был сомнительным (число клеток с половым хроматином 6—14%). Родилось 36 мальчиков и 24 девочки, в том числе одна при положительном результате.

Таким образом, точность метода определения пола плода, по данным исследования клеток околоплодных вод, составила 90%. Этот метод может являться одним из прогностических тестов при определении тактики ведения беременности и родов у женщин с резус-сенсибилизацией. Точность прогноза при резус-конфликте для плода возрастает по мере увеличения числа параметров, определяемых в околоплодных водах.

Глава III

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В борьбе с гемолитической болезнью большое значение имеет своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий, включающих раннюю диагностику несовместимости крови матери и плода. Обследование на резус-принадлежность всех беременных при первом посещении женской консультации и взятие на особый учет женщин с резус-отрицательной кровью являются первым шагом в решении этой проблемы. Наличие резус-антител в крови во время беременности указывает на необходимость проведения десенсибилизирующей терапии и тщательного контроля за состоянием здоровья женщины и ребенка.

Под десенсибилизирующей терапией понимают снятие повышенной чувствительности к изоантигену, которым иммунизирован организм матери. Все способы профилактического лечения преследуют цель по возможности нейтрализовать антитела, воспрепятствовать их образованию и действию на плод. В настоящее время все применяемые методы профилак-

тического лечения можно разделить на медикаментозные и иммунобиологические.

Первую попытку лечебного воздействия на резус-сенсибилизацию предпринял Hamburger в 1946 г. В опытах на морских свинках он применил большие дозы салицилатов и получил хороший результат. Однако вследствие токсичности таких доз в клинической практике этот метод не может быть использован.

Исходя из принципа конкуренции антигенов Wiener и Soon (1946) высказали предположение об ограничении способности организма вырабатывать антитела при введении сразу нескольких антигенов. Возможно, что на более сильный антиген антитела будут вырабатываться скорее. Для подтверждения этого предположения они применяли дифтерийную или тифозную вакцины, считая, что их антигены будут более действенны, чем резус-антиген, и подавят образование антител. По данным Potter (1947), этот метод не дает эффекта, так как способность организма к одновременной выработке антител безгранична. Известно также, что введение нового антигена при наличии иммунизации к введенному ранее может вызвать не только выработку антител против нового антигена, но и повысить титр антител против первого антигена.

В 1955 г. Попиванов, основываясь на принципе конкуренции антигенов, с целью десенсибилизации предложил применять микротрансфузии свежецитратной крови, не совместимой по системе АВ0. Дальнейшие исследования показали, что групповые факторы крови не обладают такими антигенными свойствами, которые могли бы подавить образование антител антирезус при уже имеющейся сенсибилизации [Соловьева Т. Г., 1956; Васильева И. А., 1959]. В 1973 г. Л. С. Персианинов и В. М. Сидельникова попытались получить десенсибилизирующий эффект при введении препарата фруглюмин, содержащего антигены А или В в большой дозировке, но не добились хороших результатов.

Неудачной оказалась и попытка применить с целью десенсибилизации плазмаферез [Bowman et al., 1968].

Т. Г. Соловьева (1956) использовала частичное заменное переливание резус-отрицательной крови. Женщине производили от 5 до 10 переливаний (1 раз в 5 дней) в количестве 250 мл с предшествующим кровопусканием в количестве 200 мл. Л. В. Тимошенко и соавт. (1968) считают, что этот метод в комплексе лечебно-профилактических мероприятий положительно воздействует на организм беременной и улучшает функциональное состояние печени.

По данным З. Ф. Васильевой (1972), заменные гемотрансфузии способствовали снижению перинатальной гибели детей с 94,8% до 52,9%. С точки зрения сегодняшнего дня, эти данные свидетельствуют о недостаточной эффективности заменных гемотрансфузий. Кроме того, создается реальная возможность дополнительной сенсибилизации к другим антигенам крови.

Что касается кортикотерапии, то ее эффект, по-видимому, зависит от применяемой дозы препарата. Большие дозы могут оказывать неблагоприятное действие на плод и мать, при небольших дозах проявляется иммунодепрессивное действие препарата и тем самым обеспечивается более благоприятное течение беременности.

Р. С. Мирсагатова (1956) получила неплохие результаты при лечении витамином Е, который, по мнению автора, оказывает десенсибилизирующее действие.

И. А. Васильева (1959) с целью десенсибилизации использовала 1% спиртовой раствор цитраля. При раннем его применении авторам удалось снизить титр антирезус-антител.

И. А. Штерн с соавт. (1959) рекомендовали назначать печеночную диету или применять препараты печени одновременно с глюкозой и аскорбиновой кислотой и кислородом; при высоком уровне протромбина они предложили использовать антикоагулянты.

Л. В. Тимошенко с соавт. (1968) с первых недель беременности рекомендуют ежедневно проводить оксигенотерапию в кислородной палатке в течение 20 дней. Из медикаментозных средств они назначают внутривенно 20 мл 40% раствора глюкозы, витамины С, Е, B_{12}, внутримышечно камполон в тече-

ние 2—3 нед. Авторы широко используют супрастин или дипразин (пипольфен). Комплексное лечение проводят 3—4 раза в течение беременности.

Л. Л. Чикобава (1960) с успехом применила для десенсибилизирующей терапии 10% раствор плацентарного гамма-глобулина по 3 мл 2—3 раза в неделю, сочетая его с витамином Е и проведением психотерапии.

И. И. Грищенко и В. А. Шилейко (1971), учитывая наличие критических периодов в развитии плода, проводят лечение в 2, 4, 6, 8 или в 3, 5, 7 мес беременности. Терапия предусматривает психопрофилактическую подготовку, ограждение женщины от психического и физического перенапряжения; назначение полноценного высококалорийного питания с включением в рацион витаминов, печени, рыбы, творога; ежедневное пребывание на воздухе не менее 2—3 ч, сон в течение 7—8 ч, дневной отдых. Наряду с этим назначают 2% раствор новокаина внутримышечно по 5 мл через день 15 раз. С месячными перерывами такие курсы повторяют в течение всей беременности. В 4 и 6 мес добавляют 10% раствор брома по 10 мл внутривенно через день 15 раз или его 3% раствор per os, преднизолон в течение 3 нед ежедневно по 2,5 мг два раза в день. После окончания приема преднизолона назначают АКТГ по 25 ЕД ежедневно в течение 8—10 дней. При отсутствии гипотонии применяют аминазин. В результате лечения перинатальную смертность удалось снизить до 16,09%.

О. А. Шуваева и соавт. (1969) в целях десенсибилизации предлагают вводить большие дозы гамма-глобулина. По их мнению, введение больших доз гамма-глобулина, приближающихся к суточной потребности в нем организма, тормозит выработку собственных гамма-глобулинов. В основу исчисления суточной дозы положено определение суммарного содержания гамма-глобулина в организме, согласно которому среднее количество глобулиновой фракции сывороточных белков крови составляет 31 мг на 1 кг массы тела женщины. Эта величина принята в качестве оптимальной расчетной суточной терапевтической дозы гамма-глобулина. Лечебная доза определяется исходя из массы тела беременной и содер-

жания гамма-глобулина в препарате. Автором получены хорошие результаты, но на небольшом числе наблюдений. При более широком применении этого метода лечения [Розина И. В. и соавт. 1972], несмотря на проводимую терапию, у 9 из 72 женщин беременность закончилась мертворождением или выкидышем и у 1 рождением ребенка с отечной формой заболевания.

Применение этого метода в клинике ВНИИАГ не дало ощутимых результатов. Кроме того, в связи с часто повторяющимся введением гамма-глобулина возможна сенсибилизация к нему организма женщины, тем более, что гамма-глобулин является изоантигеном, способным вызывать реакцию антителообразования [Allen и Kunkel, 1966; Hummel и Baumgarten, 1969].

В целях профилактики и лечения гемолитической болезни в антенатальном периоде мы применяем комплекс мероприятий, в который входят: 1) динамическое наблюдение в условиях поликлиники за состоянием здоровья женщины и плода; 2) систематическое иммунологическое обследование женщин; 3) госпитализация на 12—14 дней в 8—12 нед, в 24 нед, в 28 и 32 нед беременности для проведения лечения и более детального обследования матери и плода.

Для неспецифической десенсибилизирующей терапии мы применяем внутривенное введение 40% раствора глюкозы по 20 мл с 300 мг аскорбиновой кислоты, 2 мл сигетина и 100 мг кокарбоксилазы ежедневно; метионин 0,5 г три раза в сутки для улучшения функции печени; рутин по 0,02 г три раза в сутки и глюконат кальция по 0,5 г три раза в сутки для снижения проницаемости сосудов, кроме того, назначаем оксигенотерапию, антианемическую терапию, димедрол на ночь.

С 1970 г. во ВНИИАГ МЗ СССР проводят десенсибилизирующее лечение с помощью трансплантации беременным лоскута кожи, взятой у мужа.

Согласно современным представлениям плод и плацента, имеющие антигены, качественно отличные от антигенов матери, являются гомотрансплантатом по отношению к материнскому организму. Однако в

системе мать — плод тканевый барьер несовместимости преодолен. По мнению Л. С. Волковой (1973), во время беременности имеются все условия и факторы для развития между матерью и плодом выраженных реакций, с одной стороны — трансплантационного иммунитета, с другой — иммунологической толерантности. Нормальное развитие беременности протекает в условиях оптимальных соотношений разнотипных иммунных реакций, возникающих между матерью и плодом. При некоторых условиях баланс этих реакций может быть нарушен. Как следствие этого нарушения могут развиваться сенсибилизация материнского организма и гемолитическая болезнь у плода либо произойти досрочное «отторжение» плода — выкидыш. У изоиммунизированных женщин имеется повышенная чувствительность к антигенам зародыша, унаследованным им от отца. Имея это в виду, Bardawill и соавт. (1962) у женщин с привычным невынашиванием и повышенной аллергической реакцией к лейкоцитарным клеткам крови мужей осуществили пересадку кожных лоскутов от мужа и контрольного донора. В результате операции у 15 женщин беременность была сохранена и завершилась рождением здоровых детей. Авторы отметили весьма интересную зависимость. Среди леченых женщин наиболее благоприятный исход беременности и пролонгированное приживление лоскута наблюдалось у беременных, имеющих кровь, не совместимую с кровью мужа по системе АВ0 или Rh—Hr. Было высказано предположение о том, что в случае гетероспецифической беременности проявляется феномен усиления (enhancement), который действует защитным образом. Иммунные гемагглютинины, циркулирующие в материнской крови, могут препятствовать активности ее тканевых (фиксированных) антител. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пересадка кожи от мужа, оказывая десенсибилизирующее действие, снижает число патологических исходов беременности. Это послужило нам основанием для использования метода аллопластики кожи в практике лечения женщин, сенсибилизированных к резус-фактору.

Механизм действия кожного трансплантата на организм не совсем ясен. Возможны два пути: пер-

вый — пересаженный лоскут играет роль отвлекающего иммунологического фактора (тканевый иммунитет подавляет гуморальный, т. е. имеется конкурентное действие); второй — гуморальные антитела фиксируются на антигенах трансплантата, обладающих той же специфичностью, в результате чего воспроизводится феномен «иммунологического усиления».

Лечебный эффект, оказываемый кожным трансплантатом на организм иммунизированных женщин, мы склонны объяснить развитием у них именно реакции «иммунологического усиления». Механизм этого феномена остается неясным, хотя он считается одним из важнейших явлений при иммунологических реакциях и вызывает огромный практический и теоретический интерес.

В настоящее время существуют три гипотезы, объясняющие феномен иммунологического усиления [Kaliss и Bryant, 1958].

1. Антитела, соединяясь с соответствующими антигенами трансплантата, блокируют их и снижают реактивность хозяина на эти антигены.

2. Антитела, воздействуя на пересаженную ткань, устраняют несовместимые клетки и «отбирают» клетки со слабовыраженными изоантигенными свойствами.

3. Пересаживаемые клетки под действием антител претерпевают изменения, позволяющие им расти вопреки иммунной реакции хозяина.

Ни одна из этих гипотез окончательно не доказана. Несомненным остается лишь то, что ответственными за воспроизведение этого эффекта являются гуморальные изоантитела, так как феномен иммунологического усиления может быть произведен пассивно — путем введения иммунной сыворотки [Петров Р. В., 1968]. Это послужило нам научным обоснованием к применению аллогенной пересадки кожи изоиммунизированным беременным, которую мы начали осуществлять с 1969 г.

Трансплантация кожного лоскута от мужа применена у 53 резус-сенсибилизированных женщин на фоне четырех курсов неспецифической десенсибилизирующей терапии, из них у 25 повторно. Показаниями к трансплантации являлись наличие симптомов выра-

женной изосенсибилизации, отягощенный акушерский анамнез, осложненное течение беременности (угроза прерывания, токсикозы). Пересадку расщепленного лоскута овальной формы толщиной 0,3—0,5 мм размером 2×3 см производили в асептических условиях под местной инфильтрационной анестезией 0,25% раствором новокаина (по типу «лимонной корочки»). Кожный лоскут у супругов иссекали по среднеподмышечной линии на уровне V межреберья. Фиксацию трансплантата на коже женщины осуществляли с помощью синтетического аэрозольного клея и давящей асептической повязки. Края раневой поверхности донора соединяли отдельными шелковыми швами. Продолжительность жизни лоскутов колебалась от 4 до 9 нед при первой пересадке и от 4 до 6 нед — при повторной. Зависимости срока приживания аллотрансплантата от группы крови донора и реципиента нами не установлено. Отторжение трансплантата происходило по типу «сухой корки».

В настоящее время почти все принципы иммунодепрессивной терапии основаны на использовании веществ, блокирующих митозы клеток, синтез нуклеиновых кислот или белков, вызывающих истинную или «метаболическую» смерть клеток. При этом цитостатический эффект распространяется не только на иммунную систему, но и на другие пролиферирующие клетки организма, поэтому в акушерской практике они не могут быть использованы. Успехи современной иммунологии, показывающие необходимость кооперации клеток (Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов) при развитии иммунного ответа, позволили выдвинуть новый принцип поиска иммунодепрессоров — веществ, не оказывающих цитотоксического действия, а предотвращающих кооперацию клеток, т. е. действующих только на иммунокомпетентные клетки без поражения других клеточных систем. Такими веществами являются гепарин, циклофосфамид [Петров Р. В. и соавт., 1972], хондроитинсульфат [Серебряков Н. Г., 1972]. Однако применение этих веществ в качестве иммунодепрессоров находится в стадии экспериментальной разработки. В клинике, тем более в акушерской практике, эти вещества пока не могут быть использованы. Однако мы полагаем, что поиски

в этом направлении являются весьма перспективными.

Единственным, довольно слабым иммунодепрессором, применяемым в акушерской практике, является преднизолон. Препарат благотворно влияет на обмен веществ, снижает проницаемость сосудов, подавляет синтез антител и аллергические реакции [Грищенко И. И. и Шилейко В. А., 1971; Senèse, 1964 и др.]. Иммунодепрессивное действие преднизолона может проявиться только при условии его длительного применения, что возможно в случае использования малых доз препарата. Имеются данные, подтверждающие, что именно малые дозы преднизолона оказывают бо́льшее иммунодепрессивное действие.

Из 280 сенсибилизированных женщин 153 находились под наблюдением с первых недель беременности и получили 4 курса неспецифической десенсибилизирующей терапии. Из них для сравнительного изучения исходов беременности для плода в зависимости от метода терапии было выделено 3 группы беременных женщин. В I группу вошли 53 беременных, которым кроме неспецифической терапии производили трансплантации кожного лоскута от мужа. Во II группу выделены 50 женщин, которые кроме неспецифической терапии получали преднизолон по 5 мг ежедневно с 26—28 нед беременности. III группу составили 50 женщин, получивших только неспецифическую десенсибилизирующую терапию.

Течение и исход беременности у женщин, получавших десенсибилизирующую терапию с применением пересадки кожного лоскута от мужа. Пересадка кожного лоскута от мужа наряду с проведением 4 курсов неспецифической терапии была произведена 53 женщинам с выраженными явлениями сенсибилизации. В связи с тем, что у одной беременной наблюдалось отторжение лоскута на 4-е сутки после пересадки (возможно, в связи с техническими погрешностями при выполнении операции), она не учитывалась при дальнейшем анализе клинического материала.

У всех женщин этой группы был отягощенный акушерский анамнез. Из них 26 были сенсибилизированы переливанием крови без учета резус-принадлежности. Из 63 имевшихся родов в анамнезе только

13 закончились рождением живых здоровых детей. Семь детей умерли от родовой травмы, асфиксии, пороков развития. У остальных детей диагностирована гемолитическая болезнь; из них 10 погибли антенатально и 5 интранатально от отечной формы заболевания. Из 28 детей с гемолитической болезнью, родившихся живыми, вскоре после родов умерло 26. Из 2, оставшихся в живых, один ребенок отстает в умственном и физическом развитии. Таким образом, по данным анамнеза, общая детская смертность составила 76,1%, смертность среди детей, больных гемолитической болезнью — 95%.

Самопроизвольные выкидыши были у 27 женщин, из них у 18 — до 3 мес беременности, у 9 — в более поздние сроки. Неразвивающаяся беременность имела место у 6 женщин.

Все женщины этой группы находились под наблюдением с первых недель беременности. Несмотря на постоянное наблюдение и своевременную госпитализацию, беременность протекала без осложнений только у 14 женщин. Наиболее частым осложнением была угроза прерывания беременности, которая наблюдалась у 23 женщин; из них у 2 произошел самопроизвольный выкидыш в первой половине беременности (сведения о них в дальнейший анализ течения беременности и ее исхода не внесены).

Токсикоз первой половины беременности выявили у 8 женщин, поздний токсикоз — у 10. Анемия беременных была диагностирована у 10 женщин, многоводие — у 3. Обострение гепатохолецистита с последующей тяжелой желтухой, протекающей на фоне нефропатии беременных, потребовавшей по состоянию здоровья женщины родоразрешения в 31—32 нед беременности, наблюдалось у 1 женщины.

Первую пересадку кожного лоскута от мужа осуществляли в различные сроки беременности в зависимости от возникновения тех или других осложнений, но не позднее 23—24 нед. В 8—12 нед беременности первая пересадка сделана 7 женщинам, в 15—17 нед — 21 женщине, в 18—20 нед — 10 и в 21—24 нед — 14 женщинам. Временное приживление лоскута наблюдалось у всех женщин, кроме одной. Лоскут сохранял жизнеспособность в среднем в течение

8 нед при первой пересадке и в течение 6 нед — при второй. Трансплантат считали «погибшим» с момента образования сплошной корки.

Кровь супругов была совместима по системе АВ0. При определении генотипа крови мужа по системе Rh—Hr выявлено, что у 35 из них кровь была гомозиготной — фенотип CCDee, CcDEe, ccDEE, у 15 — гетерозиготной — фенотип CcDee, ccDEe, ccDee. Титр антирезус-антител был крайне вариабелен.

До пересадки кожного лоскута наиболее часто наблюдался скачущий и нарастающий титр. После пересадки при динамическом определении его в течение периода «жизни» лоскута титр не изменился у 10 женщин, увеличение его на 1—2 ступени отмечено у 13 женщин, снижение на 2—3 ступени произошло у 15 женщин, некоторое увеличение, а затем падение через 3—4 нед имело место у 7 женщин, обратное соотношение — у 5.

После пересадки кожного лоскута выявлена нормализация течения беременности, особенно у женщин с признаками угрожающего выкидыша. Установлено снижение возбудимости матки, исчезли симптомы токсикоза беременных.

Беременная П., 32 лет, обратилась при сроке беременности 16—17 нед с явлениями угрожающего выкидыша и с выраженной сенсибилизацией к резус-фактору (титр антител в крови 1:256).

Данная беременность восьмая. Первые 5 беременностей закончились поздними самопроизвольными выкидышами в сроки от 18 до 26 нед, шестая и седьмая беременности протекали на фоне сенсибилизации к резус-фактору, титр антител в крови 1:256 — 1:512. Обе беременности закончились антенатальной гибелью плода в 28 и 29 нед в связи с наличием универсального отека.

Группа крови супругов 0(I), муж — резус-положительный, фенотип по резус-фактору CcDEe. Титр антител в крови 1:256—1:512. Выявлены признаки истмико-цервикальной недостаточности.

Начаты десенсибилизирующее лечение и терапия, направленная на снижение возбудимости матки. Произведена операция по Сенди. В 18 нед беременности в связи с продолжающимися явлениями угрожающего выкидыша произведена пересадка кожного лоскута от мужа. Явления угрожающего выкидыша прекратились. Отмечено увеличение титра антител до 1:1024, через 2 нед его падение до 1:256. Через 3 нед лоскут отторгся, в связи с чем произведена повторная пересадка. Титр антител снизился до 1:128. Отторжение второго лоскута произошло через 8 нед. В связи с нормализацией течения беременности пересадку в даль-

нейшем не производнли. В 34—35 нед беременности в связи с выявлением у плода признаков тяжелой формы гемолнтической болезии произведено родовозбуждение. Родилась живая девочка, с массой тела 3200 г, группа крови 0(I), Rh+. Диагностирована гемолитическая болезнь — тяжелая форма, имеются асцит, увеличение печени, селезенки, гемоглобин в крови пуповины 130 г/л (13 г%), билирубин 136,8 мкмоль/л (8,0 мг%). Ребенку проведено 4 заменных переливания крови. Выписан в удовлетворительном состоянии. Сейчас ребенку 8 лет, растет и развивается соответственно возрасту, патологических изменений со стороны нервной системы не обнаружено.

Беременная Д., 32 лет, обратилась при сроке беременности 15—16 нед в связи с явлениями изоиммунизации и отягощенным акушерским анамнезом.

Данная беременность пятая. В детстве было переливание крови без учета резус-принадлежности. Первая беременность закончилась своевременными родами, ребенок здоров. Вторая беременность закончилась своевременными родами, ребенок умер сразу после рождения от гемолитической болезни. В родах в связи с кровотечением произведено переливание крови без учета резус-принадлежности, что сопровождалось тяжелейшей посттрансфузионной реакцией с повышением температуры, ознобом, гематурией. Третья беременность — своевременные роды, ребенок умер от универсального отека через несколько минут после рождения. Четвертая беременность — внутриутробная смерть плода в 32 нед беременности.

Кровь женщины A(II) группы, кровь мужа — 0(I) группы, резус-положительная, фенотип по резус-фактору CCДее. Титр антирезус-антител в крови 1:32. Беременность протекала с умеренно выраженными явлениями токсикоза первой половины, отмечались слабость, частые головокружения, чувство нехватки воздуха, гипохромная анемия. Начата десенсибилизирующая терапия, в 16—17 нед беременности произведена первая пересадка кожного лоскута от мужа. В дальнейшем течение беременности без осложнений. Отмечено стойкое снижение титра антител до 1:8. Отторжение лоскута наступило через 9 нед. Повторную пересадку сделали в 27 нед беременности, титр антител оставался равным 1:8. В 36—37 нед беременности в связи с выявлением у плода гемолитической болезни средней тяжести, произведено родовозбуждение. Роды протекали без осложнений. Родилась живая девочка, с массой тела 3200 г; группа крови A(II), Rh+. Установлена гемолитическая болезнь средней тяжести — гемоглобин в крови пуповины 140 г/л, (14,0 г%), билирубин 136,8 мкмоль/л (8 мг%). После трех заменных переливаний крови ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. Девочке 1 год, растет и развивается соответственно возрасту, патологических изменений нервной системы нет.

После применения пересадки кожного лоскута у 8 женщин родились дети без признаков гемолитической болезни, из них 6 детей с резус-отрицательной и 2 — с резус-положительной кровью; у 18 женщин

родились дети с легкой формой гемолитической болезни, у 14 — с гемолитической болезнью средней тяжести, у 10 — с тяжелой формой. Несмотря на своевременное проведение лечебных мероприятий, у 3 женщин плод погиб антенатально, у 3 — вскоре после рождения (табл. 28).

ТАБЛИЦА 28

Исход беременности для плода при пересадке кожного лоскута

Исход беременности	Предыдущие беременности			Данная беременность		
	Число	% к числу родов	% к числу больных детей	Число	% к числу родов	% к числу больных детей
Здоровые дети	1,3	20,6	—	8	16,0	—
Больные гемолитической болезнью	43	68,2	—	42	84,0	—
Из них: живы	2	3,1	4,6	36	72,0	86,7
умерли	41	65,0	95,0	6	12,0	14,7
Смерть от других причин	7	11,1	—	—	—	—
Всего	63			50		

Как видно, лучшие результаты получены при последней беременности, несмотря на то, что явления изосенсибилизации были более выражены, чем при предыдущих беременностях.

Более благоприятные результаты, полученные нами, по сравнению с данными других авторов, применявших в качестве десенсибилизирующей терапии пересадку кожного лоскута, мы склонны объяснять повторной трансплантацией. Среди леченых женщин наилучшие результаты мы наблюдали именно после повторной аллотрансплантации. Из 25 женщин с повторной пересадкой кожного лоскута 22 родили детей с резус-положительной кровью. Из них 2 ребенка здоровы, у 9 — диагностирована легкая форма гемолитической болезни, у 7 — заболевание средней тяжести, у 5 — тяжелая форма, в том числе 1 ребенок умер в неонатальном периоде от сочетания

гемолитической болезни и вторичной асфиксии, развившейся во время заменного переливания крови, 1— от сочетания гемолитической болезни и недоношенности. 3 ребенка остались живыми. Антенатальной гибели плода не было.

Учитывая полученные данные, в настоящее время мы осуществляем повторные (до 2—3 раз) пересадки кожного лоскута, начиная с 8—10 нед беременности; каждая последующая пересадка проводится по мере отторжения предыдущего лоскута. Такая тактика ведения беременности и лечения женщин с выраженными явлениями сенсибилизации может быть рекомендована для применения в акушерской практике как вполне оправдавшая себя.

Течение и исход беременности у женщин, получавших десенсибилизирующую терапию с применением преднизолона. В эту группу вошли 50 женщин, получавших кроме десенсибилизирующего лечения небольшие дозы преднизолона. 17 из них были сенсибилизированы переливанием крови без учета резус-принадлежности. Из 53 родов, имевшихся в анамнезе, 15 закончились рождением здоровых детей. У 5 женщин дети родились без признаков гемолитической болезни, но погибли от других причин. Остальные 33 ребенка были с гемолитической болезнью; из них 6 погибли антенатально, 5 родились мертвыми и 11 умерли вскоре после рождения. Из оставшихся в живых 11 детей 6 после перенесенной ядерной желтухи являются инвалидами. Общая детская смертность, по данным анамнеза, составила 50,9%, летальность среди больных гемолитической болезнью — 67%.

Всем беременным проведено 4 курса неспецифической десенсибилизирующей терапии; с 26—28 нед беременности им назначали преднизолон по 5 мг в день до родоразрешения (в среднем в течение 8 нед).

Кровь у 42 супругов была совместима по системе АВ0, у 8 — несовместима. Определение резус-генотипа крови мужа проведено у 11 человек, из них у 6 кровь была гомозиготной, у 5 — гетерозиготной. Величина титра антител в материнской крови колебалась от 1 : 2 до 1 : 4096.

Почти у половины женщин титр антител оставался постоянным, что, по-видимому, связано с применением преднизолона, тогда как у женщин других групп более часто отмечен скачущий титр.

У 96 детей выявлена резус-положительная кровь; из них у 42 имели место симптомы гемолитической болезни, у 17 детей диагностирована легкая форма, у 16 — средней тяжести, у 9 — тяжелая форма заболевания. Умерли от гемолитической болезни 7 детей, из них 2 — антенатально, 5 — после рождения. Один ребенок, перенесший легкую форму гемолитической болезни, умер от осложнения в связи с родовой травмой (табл. 29).

ТАБЛИЦА 29

Исход беременности для плода при приеме преднизолона

Исход беременности	Предыдущие беременности			Данная беременность		
	Число	% к числу родов	% к числу больных детей	Число	% к числу родов	% к числу больных детей
Здоровые дети	15	28,3		8	16,0	
Больные гемолитической болезнью	33	62,2		42	84,0	
Из них: живы	11	20,7	33,3	34	68,0	81,0
умерли	22	41,5	67,0	8	16,0	19,0
Смерть от других причин	5	9,5		—	—	
Всего	53			50		

Из таблицы видно, что применение преднизолона привело к уменьшению летальности от гемолитической болезни в 3,5 раза по сравнению с данными анамнеза.

Течение и исход беременности у женщин, получавших неспецифическую десенсибилизирующую терапию. Неспецифическая десенсибилизирующая терапия проведена у 50 беременных. Из них 15 были сенсибилизированы переливанием крови без учета резус-принадлежности. Из 75 родов, имевшихся в анамнезе, 31 закончились рождением живых, здоровых

детей; 10 детей, родившихся без признаков гемолитической болезни, погибли от других причин.

Гемолитическая болезнь была у 34 детей, 2 из них погибли антенатально, 4 — родились мертвыми, 20 детей умерли вскоре после рождения. Из оставшихся в живых 8 детей у 1 имеются психические и соматические нарушения. Общая детская смертность, по данным анамнеза, составила 48%, смертность от гемолитической болезни — 34%, летальность среди детей, больных гемолитической болезнью, — 76%.

У 22 женщин беременность протекала без осложнений, у остальных наблюдались различные осложнения (угроза прерывания, токсикозы беременных, анемия, многоводие).

Десенсибилизирующую терапию (4 курса) проводили в условиях стационара.

У 40 женщин кровь была совместима с кровью мужа по системе АВ0, у 10 — не совместима. Исследование резус-генотипа крови мужа проведено у 16 человек, из них у 11 кровь оказалась гомозиготной, у 5 — гетерозиготной. Величина титра антител у женщин колебалась от 1 : 2 до 1 : 4096.

Более часто наблюдался скачущий и нарастающий характер титра и реже — снижающийся.

Из 50 детей у 44 была резус-положительная кровь; из них 2 ребенка родились здоровыми, у 42 выявлена гемолитическая болезнь. У 16 детей диагностирована легкая форма заболевания, у 17 — средней тяжести, у 9 — тяжелая форма. Погибли от гемолитической болезни 9 детей, из них 2 — антенатально, 6 — вскоре после рождения. Один ребенок с гемолитической болезнью средней тяжести умер при наличии сочетанной патологии (гемолитическая болезнь и асфиксия). Сравнительные данные исхода настоящей и предыдущих беременностей у женщин этой группы представлены в таблице 30.

Из таблицы видно, что лучшие результаты получены при данной беременности, чем при предыдущих, хотя известно, что степень сенсибилизации с увеличением числа беременностей нарастает. Так, смертность детей от гемолитической болезни уменьшилась в 3,5 раза по сравнению с анамнестическими данными.

ТАБЛИЦА 30

Исход беременности для плода при неспецифической терапии

Исход беременности	Предыдущие беременности			Данная беременность		
	Число	% к числу родов	% к числу больных детей	Число	% к числу родов	% к числу больных детей
Здоровые дети	31	41,3		8	16,0	
Больные гемолитической болезнью	34	45,3		42	84,0	
Из них: живы	8	10,6	23,5	33	66,0	78,5
умерли	26	34,6	76,5	9	18,0	21,5
Смерть от других причин	10	13,4		—	—	
Всего	75			50		

Проведенное сравнительное изучение течения беременности и исхода родов для плода у резус-сенсибилизированных женщин в зависимости от методов терапии показало, что у женщин, получавших трансплантацию кожного лоскута от мужа, в связи с крайне отягощенным анамнезом, более осложненным течением беременности и выраженной степенью изоиммунизации, можно было прогнозировать наименее благоприятный исход беременности для плода. Однако результаты наблюдений, полученных в итоге дифференцированного лечения женщин сопоставляемых групп, выявили возможность коррекции имеющихся осложнений (табл. 31).

Как видно из данных таблицы, проводимое лечение не оказывало влияния на начало развития иммунного конфликта между матерью и плодом. Однако исход беременности и родов для плода в значительной степени зависит от вида терапии. Более благоприятный исход у женщин I группы, несомненно, связан с лечением, включающим аллотрансплантацию кожи, взятой у мужа. Исходы беременности для плода во II и III группах были одинаковыми. Полученные данные являются обоснованием назначения всем иммунизированным женщинам с отягощенным

ТАБЛИЦА 31

Исход беременности в зависимости от вида терапии

Исход беременности, виды терапии	Трансплантация кожного лоскута I группа	Преднизолон II группа	Неспецифическая терапия III группа
Здоровые дети	8	8	8
Дети с гемолитической болезнью:	42	42	42
легкая форма	18	17	16
форма средней тяжести	14	16	17
тяжелая форма	10	9	9
Умерли от гемолитической болезни	6	8	9
Снижение смертности от гемолитической болезни по сравнению с данными анамнеза	в 6,7 раза	в 3,5 раза	в 3,5 раза

акушерским анамнезом повторных пересадок кожных лоскутов отцовского аллотипа. Что касается назначения малых доз преднизолона, начиная с 26—28 нед беременности, мы не можем с уверенностью рекомендовать его. Однако мы полагаем, что прием преднизолона целесообразен при резко выраженных иммуноконфликтных реакциях.

Повторные трансплантации кожного лоскуса отцовского аллотипа в комплексе с десенсибилизирующей терапией произведены 100 беременным женщинам с иммуноконфликтной беременностью. Операцию производили, начиная с 8—12 нед беременности, каждую последующую пересадку осуществляли по мере отторжения предыдущего лоскута.

Показаниями для комплексного лечения служили осложненное течение данной беременности, отягощенный анамнез, выраженные явления резус-сенсибилизации.

Исход беременности в зависимости от числа пересадок представлен в таблице 32.

По две пересадки было сделано 33 женщинам. Из них у 5 имела место антенатальная гибель плода при сроке беременности 24—30 нед в связи с тяжелой формой гемолитической болезни. По три транс-

ТАБЛИЦА 32

Исход беременности для плода в зависимости от числа пересадок кожного лоскута

Число пересадок кожного лоскута	Исход беременности для плода	Резус-отрицательная кровь у плода	Гемолитическая болезнь плода			
			Легкая форма	Форма средней тяжести	Тяжелая форма	
					Живы	Умерли
2		8	12	8	—	5
3		5	25	17	2	4
4		3	6	—	—	5
Всего		16	43	25	2	14

плантации кожного лоскута произведено 53 женщинам. У 6 была тяжелая форма гемолитической болезни плода, из них 2 погибли в антенатальном периоде, 2 — вскоре после рождения от универсального отека. По четыре пересадки было сделано 14 женщинам, из них у 5 выявлена тяжелая форма гемолитической болезни плода. Все дети умерли в антенатальном периоде или сразу после рождения при родоразрешении в 26—32 нед беременности в связи с выявлением у плодов состояния, не совместимого с жизнью. Большое число пересадок было обусловлено чрезвычайно короткой (до 3—4 нед и меньше) длительностью приживления лоскута.

В результате проведенного исследования было установлено, что менее благоприятный исход беременности наблюдается при коротком сроке «жизни» кожного лоскута (табл. 33).

Таким образом, длительность «жизни» кожного лоскута может служить прогностическим тестом. Успешное приживление трансплантата на срок более 6—8 нед наблюдается, как правило, у женщин, имеющих в последующем благоприятный исход беременности для плода.

Конечно, трансплантация кожного лоскута не решает проблему лечения женщин с иммуноконфликтной беременностью, но в комплексе мероприятий она оказывает определенный лечебный эффект.

ТАБЛИЦА 33

Исход беременности для плода в зависимости от срока «жизни» кожного лоскута

Срок «жизни» кожного лоскута	Исход беременности для плода				
	Резус-отрицательная кровь у плода	Гемолитическая болезнь плода			
		Легкая форма	Форма средней тяжести	Тяжелая форма	
				Живы	Умерли
3—4 нед.	—	—	—	—	12
5—6 »	4	13	17	2	2
7—8 »	5	20	6	—	—
Более 8 недель	7	10	2	—	—
Всего	16	43	25	2	14

Что касается улучшения исхода последней беременности у наблюдаемых женщин по сравнению с данными анамнеза, то оно, несомненно, связано не только с проводимым антенатальным лечением, но и с правильной антенатальной диагностикой степени тяжести гемолитической болезни, со своевременным и бережным родоразрешением и с улучшением постнатального лечения новорожденных.

В связи с отсутствием эффекта от неспецифической терапии при выраженной сенсибилизации беременной женщины и при определении у плода тяжелой формы гемолитической болезни Liley (1963) предложил применять внутриутробное переливание крови плоду. По данным Alvey (1969), из 112 технически успешно была проведена 101 операция внутриутробного переливания крови 48 плодам. Из 48 плодов выжили только 11. Операция внутриутробного переливания крови в перитонеальную полость плода технически сложна, требует определенных навыков как со стороны акушера, так и рентгенолога, возможна только под рентгенологическим контролем с использованием электронного пребразователя и телевизионного наблюдения. Но даже и при этом не исключена возможность повреждений плода и тканей матери. По мнению Peddle и соавт. (1973), Bock

(1976) и др., этот метод лечения позволяет спасти плод от нарастающей анемии и развития универсального отека в явно безнадежных случаях.

В тяжелых случаях гемолитической болезни Seelen (1969) произвел попытку внутриматочного заменного переливания крови плоду через сосуды плаценты. Успешной операция оказалась только у 3 из 9 женщин, выжил лишь 1 ребенок. Учитывая значительные технические трудности указанных выше операций, Brehm (1969) предложил интраамниальное введение 250 мл резус-отрицательной крови после отсасывания такого же количества амниотической жидкости. Он полагал, что после заглатывания плодом околоплодных вод введенные эритроциты проходят через кишечную стенку в кровь. Однако Teramo (1969) не подтвердил этого предположения.

С точки зрения Furuja и Yamauchi (1973) при очень тяжелых формах гемолитической болезни переливание крови плоду по методу Liley скорее противопоказано, а заменное внутриутробное переливание, за исключением отдельных случаев, оказывается безуспешным.

Ввиду отсутствия в настоящее время высокоэффективных и доступных методов антенатального лечения гемолитической болезни плода большинство акушеров рекомендуют вызывать преждевременные роды с целью укорочения времени воздействия резус-антител матери на плод. С другой стороны, известно, что вследствие недоношенности погибает большое число детей. Это-то и вызывает разногласия в отношении оправданности и эффективности преждевременного родоразрешения при резус-конфликтной беременности.

Крайне противоречивы и сведения о частоте развития ядерной желтухи у доношенных и недоношенных детей. По данным Lepage и соавт. (1958), Dausset (1959), у недоношенных детей она наблюдается чаще, чем у доношенных (соответственно у 16—20% и у 7—10%).

Walker (1957) и Iouvenceaux и соавт. (1961) приводят противоположные результаты.

Учитывая сказанное выше, вопрос о выборе срока для родоразрешения при наличии гемолитической

болезни у плода представляет огромное значение для клинициста. Его решение дает возможность избежать неоправданного возбуждения родовой деятельности при резус-конфликте. В данной ситуации необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае резус-сенсибилизации, основанный на своевременной и правильной оценке степени тяжести гемолитической болезни у плода.

Глава IV

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

Проведение комплексного обследования резус-сенсибилизированных женщин совместно с иммунологами, биохимиками, эндокринологами, генетиками позволило выявить наиболее информативные методы оценки состояния плода и степени тяжести гемолитической болезни и разработать тактику ведения беременности и родов с учетом полученных результатов.

Наиболее информативными методами оценки состояния плода являются исследование его сердечной деятельности в динамике и спектрофотометрическое исследование околоплодных вод.

В первую половину беременности резус-сенсибилизированная женщина должна находиться под совместным наблюдением акушера и иммунолога. Кроме детального выяснения акушерского анамнеза следует проводить иммунологическое обследование — определение в динамике титра антител, генотипа крови мужа, группы крови родителей. В I и во II триместрах беременности (в 8, 16 и 24 нед) показана госпитализация женщин в отделение патологии беременных для проведения десенсибилизирующего лечения. После 24 нед беременности целесообразно динамическое изучение состояния плода, включающее электрофонокардиографию, применение ультразвука и др.

При наличии в анамнезе у резус-сенсибилизированной женщины антенатальной гибели плода от гемолитической болезни госпитализация для определения состояния плода и оптимального времени родоразрешения рекомендуется в 30 нед беременности. В случае выявления признаков крайне тяжелой формы гемолитической болезни (выраженные симптомы хронической гипоксии, определяемые на ФЭКГ плода, ОПБ выше 0,7 отн. ед., содержание белка в водах более 8,00 г/л (0,800 г%), креатинина — менее 0,125 ммоль/л, pH околоплодных вод менее 7,0, наличие в них антител) мы считаем продолжение беременности нецелесообразным. При таких показателях ребенок является нежизнеспособным и, как правило, погибает в ближайшие дни.

Беременная Т., 37 лет, обратилась в 29 нед беременности в связи с резус-сенсибилизацией. Данная беременность пятая. Первая беременность — внематочная, во время операции произведено переливание крови без учета резус-принадлежности. Вторая беременность — преждевременное родоразрешение в 36 нед в связи с нарастанием титра антирезус-антител до 1:64. Родился ребенок с тяжелой формой гемолитической болезни, умер через 27 ч после рождения. Две последующие беременности закончились самопроизвольными выкидышами.

Первая половина настоящей беременности протекала без осложнений, титр антител 1:64—1:128. С 26 нед появились отеки на ногах и периодическое повышение артериального давления.

Группа крови супругов A(II), муж — резус-положительный, гомозиготный по резус-фактору. В крови у женщины антитела в титре 1:128. Имеется легкая нефропатия. На ЭКГ и ФКГ плода отмечены явления выраженной хронической гипоксии: частота сердцебиения плода 120—126 в мин, тахограмма представляет собой прямую линию, отсутствует реакция на функциональные пробы, имеется систолический шум, комплексы *QRS* едва заметны.

В 30 нед беременности произведен амниоцентез. Получены данные, свидетельствующие о наличии у плода универсального отека: ОПБ — 1,2 отн. ед., содержание белка — 1,020 г/л, pH околоплодных вод — 6,92, титр антител 1:32. Предполагается рождение мальчика A(II) группы крови. Женщине предложено родоразрешение, от которого она категорически отказалась. Проведено десенсибилизирующее лечение и лечение нефропатии. Несмотря на это, тяжесть нефропатии нарастала.

При обследовании в 31 нед беременности выявлено крайне тяжелое состояние плода. На ЭКГ комплексы *QRS* четко не фиксируются, ОПБ — 1,27 отн. ед., pH околоплодных вод 6,9. Проведено родовозбуждение. АД в родах повышалось до 190/110 мм рт. ст. За два часа до рождения ребенка сердцебиение плода не регистрировалось. При оказании пособия в родах в связи с за-

трудненением выведения брюшной полости плода (асцит) произведена ее пункция с выведением 800 мл асцитической жидкости. Произведена экстракция плода за тазовый конец, ручное отделение и выделение последа (масса последа 1800 г). Родился мертвый мальчик, с массой тела 3000 г, ростом 42 см, с явлениями универсального отека.

При более благоприятных результатах исследования околоплодных вод возможны дальнейшее наблюдение за течением беременности, проведение десенсибилизирующего лечения при условии тщательного контроля за состоянием плода.

В том случае, если у женщины в анамнезе нет рождения детей с отечной формой гемолитической болезни, а при амбулаторном обследовании не выявлено осложнений в течении беременности, госпитализация для решения вопроса о времени родоразрешения целесообразна в 34 нед беременности.

При получении в 34 нед беременности данных о наличии у плода тяжелой формы гемолитической болезни целесообразно вызывать роды, так как указанный срок беременности позволяет надеяться на получение жизнеспособного плода, в то время как дальнейшее продолжение беременности часто приводит к его гибели.

Беременная С., 24 лет, обратилась в 12 нед беременности в связи с явлениями резус-сенсибилизации. Данная беременность третья. Первая беременность — своевременные роды, ребенок умер от пупочного сепсиса. Вторая беременность — своевременные роды, ребенок с универсальным отеком, умер через 10 мин после рождения. В начале данной беременности титр антител 1:4 — 1:8. Получила 4 курса десенсибилизирующей терапии. С 28 нед получала преднизолон по 5 мг. Госпитализирована в отделение патологии беременных ВНИИАГ в 32 нед беременности. Группа крови A(II), у мужа группа крови 0(I), резус-положительная, генотип крови мужа CcДeE, рождение ребенка с резус-отрицательной кровью маловероятно. Титр антител в крови 1:256. При обследовании состояния плода обнаружена гемолитическая болезнь средней тяжести: по данным ЭКГ и ФКГ незначительные явления хронической гипоксии, ОПБ — 0,295 отн. ед., содержание белка 4,00 г/л, креатинина 0,0195 г/л, pH околоплодных вод 7,10, титр антител в водах 1:2, предполагалось рождение девочки, с 0(I) группой крови. Решено продолжать десенсибилизирующее лечение и наблюдение. В 34 нед беременности обнаружено ухудшение состояния плода: явления хронической гипоксии более выражены, ОПБ — 0,995 отн. ед. pH вод — 7,06. Произведено родовозбуждение. Роды протекали без осложнений. Родилась живая девочка, масса тела 2800 г, рост 47 см. Оценка состояния по шкале Апгар — 6 баллов, степень тяжести

гемолитической болезни 7 баллов. Hb 110 г/л, билирубин 149,6 ммоль/л (8,75 мг%), пастозность подкожной клетчатки. Произведено 4 заменных переливания крови. Сейчас девочке 8 лет, растет и развивается нормально, отставания в физическом и психическом развитии нет.

При получении более благоприятных результатов исследования состояния плода, возможно продолжение беременности, при тщательном контроле за состоянием плода (электрофонокардиография, повторный амниоцентез и исследование околоплодных вод).

При проведении тщательного контроля за состоянием плода в динамике мы обратили внимание на то, что внутриутробное течение гемолитической болезни может быть хроническим или острым. В некоторых случаях при первом обследовании по данным анализа околоплодных вод можно предполагать возможность развития у плода тяжелой или средней тяжести гемолитической болезни, однако при повторных исследованиях вод могут быть получены лучшие показатели или отсутствие их ухудшения в течение 2—4 нед. В этой ситуации возможно продолжение беременности до срока, дающего возможность получить более жизнеспособного ребенка. С другой стороны, результаты первого обследования могут свидетельствовать об удовлетворительном состоянии плода, а при повторном исследовании (через 1—2 нед) указывать на тяжелую форму гемолитической болезни.

Беременная З., 31 года. Данная беременность третья. В детстве неоднократно производилось переливание крови без учета резус-принадлежности. После одного из переливаний была тяжелая реакция. Первая беременность закончилась своевременными родами ребенком с гемолитической болезнью. Ребенок является инвалидом. Вторая беременность закончилась искусственным абортом Во время последней беременности получила 4 курса десенсибилизирующей терапии. Группа крови у мужа A(II), кровь резус-положительная, генотип ССДее, у жены — A(II), титр антител в крови 1:64. В 31 нед беременности на ЭКГ плода отмечены незначительные явления хронической гипоксии; в водах оптическая плотность билирубина — 0,400 отн. ед., pH — 7,15, антител нет; предполагается рождение мальчика A(II) группы крови. При исследовании через неделю ухудшения состояния плода нет. В 34 нед беременности — имеются явления умеренной хронической гипоксии, ухудшение состояния плода отсутствует, ОПБ в водах — 0,250 отн. ед., отмечается некоторое снижение содержания эстриола, антител нет. Решено наблюдать за состоянием

плода. Через 10 дней после амниоцентеза произошли самопроизвольные роды. Родился живой мальчик, масса тела 2400 г, рост 46 см. Оценка состояния по шкале Апгар — 7, имеются признаки недоношенности. Степень тяжести гемолитической болезни 3 балла, гемоглобин 19 г/л (19,1 г%), билирубин — 111,15 ммоль/л (6,5 мг%), имеется пастозность подкожной клетчатки. Ребенку сделано 1 заменное переливание крови. Выписан в удовлетворительном состоянии. Растет и развивается нормально.

Беременная Я., 26 лет, обратилась в 14 нед беременности в связи с явлениями резус-сенсибилизации. Данная беременность третья. В детстве произведено переливание крови без учета резус принадлежности. Первая беременность осложнилась предлежанием плаценты, в связи с чем в 34 нед произведено кесарево сечение. Ребенок страдал гемолитической болезнью, умер на 2-е сутки после рождения, титр антител в крови 1:16. Вторая беременность — искусственный аборт. Данная беременность протекала без осложнений. Получила 4 курса десенсибилизирующей терапии, дважды производилась пересадка кожного лоскута от мужа. Титр антител стабильный — 1:32. Группа крови у женщины A(II), у мужа 0(I), кровь резус-положительная, генотип его крови CCDee. Госпитализирована в 34 нед беременности. При первом обследовании отмечены признаки легкой формы гемолитической болезни: электрокардиограмма и фонокардиограмма без существенных изменений, в водах ОПБ — 0,175 отн. ед., белок 3,00 г/л, содержание эстриола в пределах нормы, антител нет. В 35 нед беременности отмечены небольшой систолический шум и некоторое снижение комплекса *QRS*, существенной патологии не выявлено. В 36 нед беременности произведено родоразрешение путем кесарева сечения. Родился живой мальчик, масса тела 3000 г, рост 49 см. Оценка состояния по шкале Апгар — 6 баллов, степень тяжести гемолитической болезни — 7 баллов. Гемоглобин 100 г/л (10 г%), билирубин — 205,2 ммоль/л (12 мг%). Произведено 2 заменных переливания крови, во время третьего заменного переливания крови ребенок умер от вторичной асфиксии.

Таким образом, при ведении беременности у резус-сенсибилизированных женщин необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае, с учетом результатов, полученных при всестороннем изучении состояния плода. Следует подчеркнуть, что однократное исследование околоплодных вод еще не дает возможности правильной постановки диагноза. Большое значение имеет динамическое исследование сердечной деятельности плода. При малейшем подозрении на ухудшение его состояния необходимо повторить амниоцентез либо произвести преждевременное родоразрешение. Нередко выжидание в течение 1—2 дней приводит к плохим результатам.

При получении данных об отсутствии поражения ребенка или о легкой форме гемолитической болезни

преждевременное родоразрешение нецелесообразно и оно может быть осуществлено в 38—40 нед беременности. Однако и в этом случае позиция акушера должна быть активной. Акушер, педиатр, иммунолог и биохимик должны быть готовы к определению показаний и противопоказаний к заменному переливанию крови. Поэтому мы считаем, что у резус-сенсибилизированных женщин родоразрешение (родовозбуждение) должно проводиться в плановом порядке.

Мы рекомендуем начинать родовозбуждение с создания гормонального фона, в дальнейшем применяя амниотомию. У большинства женщин после амниотомии развивается регулярная родовая деятельность. При ее отсутствии производится родовозбуждение окситоцином либо хинином. В последние годы с этой целью мы с успехом применяем простагландин $F_{2\alpha}$. Его использование у резус-сенсибилизированных женщин является перспективным, так как вызываемые препаратом схватки близки к физиологическим. Простагландин весьма эффективен и при незрелой шейке матки, что особенно важно в случае необходимости срочного родовозбуждения.

При проведении родов осуществляется тщательный контроль за состоянием плода с помощью периодических записей ЭКГ и ФКГ плода. В последние годы применяется мониторный контроль, который позволяет оценить эффективность родовозбуждения и состояние плода.

При ведении родов у женщин с резус-сенсибилизацией мы считаем более целесообразным родоразрешение через естественные родовые пути. Однако, учитывая высокую степень точности антенатальной диагностики гемолитической болезни, мы расширили возможность применения операции кесарева сечения, производство которой показано в интересах плода при возникновении различных акушерских осложнений родового акта.

Диагностика и прогнозирование гемолитической болезни с помощью ЭВМ. При применяемых методах исследования трудности прогнозирования исхода беременности и родов для плода обусловлены, подчас, не столько недостатком информации, сколько сложностью ее анализа и оценки. В настоящее время

мы приступили к осуществлению антенатальной диагностики и определения прогноза для плода с помощью электронновычислительной машины. Совместно с лабораторией кибернетики Института хирургии им. А. В. Вишневского АМН СССР создана кибернетическая система прогнозирования исхода беременности для плода при резус-сенсибилизации.

В самом общем виде прогностическая система состоит из двух частей: «медицинской памяти» и математического алгоритма — логических и вычислительных операций, позволяющих на основе содержащихся в «медицинской памяти» сведений и симптомов, имеющихся у беременной, вычислить вероятность возможных при данном симптомокомплексе состояний и принять прогностическое решение.

Для построения «медицинской памяти» системы необходимо: 1) определить состояния, подлежащие прогнозированию; 2) отобрать прогностические симптомы и признаки и составить стандартную «Карту обследования»; 3) определить частоту обнаружения каждого симптома при прогнозируемых состояниях.

При определении состояний, подлежащих прогнозированию, мы исходили из того, что врачу практически важно до беременности или в ее ранние сроки определить вероятность возникновения резус-конфликта у данной супружеской пары, а после 33—34 нед беременности при наличии резус-конфликта точно установить степень тяжести гемолитической болезни плода.

Исходя из этого на первом этапе прогнозирования были выделены два состояния: 1) резус-конфликт не предвидится и 2) резус-конфликт предвидится.

На этапе установления степени тяжести гемолитической болезни плода были выделены следующие состояния: здоровый плод, гемолитическая болезнь легкой, средней и тяжелой степени.

Следующим этапом явился отбор признаков и симптомов, обладающих наибольшей диагностической или прогностической ценностью.

Разработанная «Карта обследования» включает в себя более 300 признаков, получаемых при сборе анамнеза, объективном динамическом обследо-

вании, проведении инструментальных и лабораторных исследований.

Проведенный по специальным программам с помощью ЭВМ многоаспектный статистический анализ клинической информации позволил выделить признаки и симптомы, обладающие наибольшей прогностической ценностью при решении вопроса о вероятности развития резус-конфликта и определения степени тяжести гемолитической болезни плода. К ним относятся возраст матери, предшествующие переливания крови без учета резус-принадлежности, группа крови супругов, генотип крови отца, степень гетерозиса, наличие Rh-антител (их титр), лейкоцитарных и групповых антител. Из анамнестических данных наибольшей информационной ценностью обладают исход второй беременности, время появления антител, величина и характер их титра, рождение в прошлом детей с признаками гемолитической болезни, мертворождения; из данных, характеризующих течение настоящей беременности,— время появления антител, величина и характер их титра. Что касается данных лабораторных исследований, то наибольшим информационным весом обладают характер иммунологической реакции на антиген плода, титр антител в околоплодных водах, величина оптической плотности билирубина, концентрация белка, креатинина, глюкозы и эстриола в водах, ответная реакция ЭКГ плода на функциональные пробы и др.

Так, данные семейного анамнеза имеют информационную ценность 0,14 бит[1], сведения о переливании крови без учета Rh-фактора — 0,11 бит, иммунологический анамнез семьи — соответственно 0,09 и 0,21 бит, сведения о предыдущих беременностях с обращением особого внимания на исход последних для плода — от 0,14 до 0,20 бит, течение настоящей беременности — 0,39 бит и характеристика проводимой терапии — 0,30 бит, данные инструментальных и лабораторных методов исследования — от 0,35 до 0,57 бит.

Первая таблица «медицинской памяти» содержит данные для определения вероятности возникновения

[1] Бит — единица информации.

резус-конфликта у данной супружеской пары (табл. 34).

ТАБЛИЦА 34

Таблица «медицинской памяти» для определения вероятности возникновения резус-конфликта

Прогнозируемые состояния	Признаки						
	1	2	3	...	...	308	309
Резус-конфликт не предвидится	07	14	25	...	...	12	05
Резус-конфликт предвидится	12	18	24	...	...	46	63

Исходя из требований клиники прогнозирование проводили в определенной поэтапной последовательности. Для проведения первого этапа (до беременности или в ранние сроки) были выделены две основные градации: «Резус-конфликт не предвидится» и «Резус-конфликт предвидится». При установлении прогноза «Резус-конфликт не предвидится» прогнозирование считали законченным, в противном случае прогнозирование продолжали.

На втором этапе определили (ожидаемую или имеющуюся) степень тяжести гемолитической болезни плода (табл. 35).

Необходимо отметить, что полноценность таблиц «медицинской памяти» и эффективности прогностической системы в целом зависит от числа обследованных по каждому выделенному для прогноза состоянию, а также от полноты и качества обследования каждой женщины.

Для проверки правильности построения разработанной кибернетической системы была проведена ретроспективная диагностика с помощью ЭВМ по 100 историям родов из архива ВНИИ акушерства и гинекологии МЗ СССР, которая свидетельствует о правильности построения и высокой точности прогнозирования с помощью ЭВМ.

Так, с высокой степенью вероятности резус-конфликт установлен у 97,5% беременных с резус-отрицательной кровью, степень тяжести гемолитической

ТАБЛИЦА 35

Таблица «медицинской памяти» для прогнозирования и диагностики степени тяжести гемолитической болезни плода в антенатальном периоде

Сроки беременности	Прогнозируемые состояния	Признаки						
		1	2	3	...	...	308	309
До 34 нед	Здоровый плод	06	12	20	...	...	02	04
	Гемолитическая болезнь							
	легкой ст.	08	12	18	77	...	38	51
	средней ст.	09	16	25	...	...	43	64
	тяжелой ст.	...	...	...	...	...	...	...
35—36 нед	Здоровый плод							
	Гемолитическая болезнь					...	...	...
	легкой ст.	...	...	...	...			
	средней ст.							
	тяжелой ст.							
37—38 нед	Здоровый плод							
	Гемолитическая болезнь					...	...	...
	легкой ст.	...	...	...	...			
39—40 нед	средней ст.							
	тяжелой ст.					...	...	...
39—40 нед	Здоровый плод	...	...	...	...			
	Гемолитическая болезнь					...	...	...
	легкой ст.	...	...	...	...	...	...	...
	средней ст.	...	...	...	...	...	...	...
	тяжелой ст.	12	18	23	...	...	65	78

болезни плода в антенатальном периоде точно определена в 96% случаев при использовании данных биохимического, генетического и эндокринологического исследования околоплодных вод и в 72% случаев без данных инструментальных и лабораторных методов исследования.

После проведения ретроспективного прогнозирования мы приступили к определению прогноза с помощью ЭВМ в клинике.

В настоящее время прогноз вероятности возникновения резус-конфликта и степени тяжести гемолитической болезни плода с помощью ЭВМ поставлен у 78 беременных.

С помощью ЭВМ с высокой степенью вероятности наличие резус-конфликта определено у 76 из 78 беременных с резус-отрицательной кровью и явлениями сенсибилизации. У 2 беременных ошибочно указано на высокую вероятность резус-конфликта. Роды у этих женщин закончились рождением резус-отрицательных детей.

С помощью ЭВМ степень тяжести гемолитической болезни плода в антенатальном периоде точно установлена у 74 беременных при использовании данных биохимического, генетического и эндокринологического исследования околоплодных вод и у 62 беременных — при их отсутствии. У 2 беременных, родивших детей с резус-отрицательной кровью, с помощью ЭВМ ошибочно установлен диагноз гемолитической болезни. У 2 беременных определена более тяжелая степень тяжести гемолитической болезни плода, чем диагностированная при рождении.

У 5 беременных с отягощенным акушерским анамнезом и высокой степенью вероятности резус-конфликта при данной беременности было невозможно произвести амниоцентез для уточнения степени тяжести гемолитической болезни. У всех женщин она точно установлена с помощью ЭВМ.

Приводим пример. И., 37 лет, группа крови 0(I), резус-отрицательная (у мужа — 0(I), генотип CcDee).

Настоящая беременность восьмая. Первые три беременности закончились абортом без осложнений, четвертая своевременными родами, ребенок родился с тяжелой формой гемолитической болезни, умер, при пятой беременности были преждевременные роды, ребенок погиб внутриутробно от тяжелой формы гемоли-

тической болезни, титр антител 1:128; 6-я и 7-я беременности затянулись и закончились самопроизвольным выкидышем.

Титр антител при настоящей беременности колебался от 1:16 до 1:256. За время беременности получила 4 курса неспецифической десенсибилизирующей терапии.

При обследовании выявлено расположение плаценты на передней стенке матки. Произвести амниоцентез для уточнения состояния плода не представлялось возможным. По данным ЭВМ:

I 1. Резус-конфликт предвидится — 100,0%;
3. Гемолитическая болезнь средней ст. — 8,3%;
II 4. Гемолитическая болезнь тяжелой ст. — 91,7%.

В 34 нед в связи с предполагаемой тяжелой формой гемолитической болезни у плода и предлежанием плаценты произведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родилась живая девочка — масса 2550 г, рост 49 см, гемоглобин — 66 г/л, билирубин — 136,8 мкмоль/л (8 мг%), асцит. Диагноз ЭВМ — тяжелая форма гемолитической болезни — подтвержден.

После 4 заменных переливаний крови ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. Растет и развивается нормально.

При разработке данной системы мы ставили задачу определения степени тяжести гемолитической болезни плода только в антенатальном периоде, однако в процессе апробации системы у 7 беременных из 56 предлагаемая степень тяжести гемолитической болезни плода была установлена с помощью ЭВМ правильно в ранние сроки беременности (16—20 нед).

П., 25 лет, группа крови A(II), резус-отрицательная (у мужа — A (II), генотип CCDee).

Настоящая беременность третья. В детстве перенесла переливание крови без учета резус-принадлежности. Первая беременность закончилась своевременными родами, ребенок умер от гемолитической болезни, титр антител 1:64. Вторая беременность — самопроизвольный выкидыш.

В 15 нед настоящей беременности с помощью ЭВМ установлено:

I 1. Резус-конфликт предвидится — 100,0%;
3. Гемолитическая болезнь средней ст. — 1,1%;
II 4. Гемолитическая болезнь тяжелой ст. — 98,9%.

Учитывая данные ЭВМ, проводилась интенсивная десенсибилизирующая терапия, трижды проведена трансплантация кожного лоскута. Однако лечение было малоэффективным.

В 30 нед беременности, до инструментального обследования, ЭВМ вновь подтвердила диагноз наличия у плода тяжелой формы гемолитической болезни.

В 32 нед произошли самопроизвольные преждевременные роды, родилась девочка в крайне тяжелом состоянии, масса

2500 г, с отечной формой гемолитической болезни: гемоглобин — 36 г/л, билирубин — 171,04 мкмоль/л (10 мг%), асцит. Несмотря на интенсивную терапию, ребенок умер.

Таким образом, применение ЭВМ для антенатальной диагностики гемолитической болезни и прогнозирования ее исхода для плода может оказать существенную помощь при ведении беременности у женщин с иммунопатологией.

Глава V

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Клинические формы гемолитической болезни (см. также гл. I). Различные формы гемолитической болезни по существу являются стадиями развития одного процесса. В связи с этим мы выделяем клинические группы детей с *легкой, средней и тяжелой* формой гемолитической болезни. Однако следует указать, что оценка ее тяжести в момент рождения ребенка является далеко не совершенной, так как имеется множество трудно учитываемых факторов, которые определяют течение болезни. Л. С. Персианинов (1959), В. А. Таболин (1964), Л. С. Волкова (1970) указывают на то, что степень сенсибилизации организма матери по отношению к резус-положительным эритроцитам плода находится в зависимости от количества этих клеток, попавших в круг кровообращения матери. Метод их обнаружения в крови матери основан на исследовании фетального гемоглобина [Умбрумянц Д. В., 1970; Kleihauer et al., 1957, и др.].

Количество клеток крови плода, проникающих в круг кровообращения матери, находится в прямой зависимости от сроков беременности. Так, некоторые авторы нашли, что в I триместре беременности частота обнаружения фетальных клеток в крови матери составляет 8,7%, во II триместре — 12,3%, а в III триместре — 33,5%. После родов она значительно возрастает и составляет 48,7%. Однако степень резус-иммунизации зависит не только от количества фетальных клеток и срока беременности, но и от дру-

гих факторов. По данным Woodrow и соавт. (1968), на нее оказывают влияние:

1) наличие АВ0-несовместимости между матерью и плодом; 2) другие факторы несовместимости крови; 3) генотип крови ребенка по системе резус; 4) пол ребенка; 5) возможность трансплацентарных кровотечений, их число и степень (от плода к матери); 6) иммунологическая толерантность организма матери; 7) генетические факторы и др.

В. А. Таболин (1967) указывает, что для возникновения гемолитической болезни нужен ряд условий, к которым относятся характер проницаемости плаценты и сосудов, реактивность организма женщины. Имеют значение заболевания матери во время беременности, при которых повышается проницаемость сосудистой стенки (вирусные и респираторные инфекции, пиелонефрит, сердечно-сосудистые и другие заболевания). Известно, что чем длительнее существует резус-сенсибилизация во время беременности, т. е. чем раньше начинает страдать плод, тем тяжелее форма гемолитической болезни.

Многообразие клинических форм гемолитической болезни зависит не только от выраженности сенсибилизации, но в значительной мере от компетентности защитных механизмов организма матери, способствующих сохранению беременности, а также от ряда факторов, связанных с иммунобиологическими особенностями плода. К последним относится иммунологическая реактивность плода и новорожденного, состояние его жизненно важных систем — нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, эритропоэтической и др.

Большое значение в диагностике и прогнозировании тяжести гемолитической болезни имеют обследование матери во время беременности (см. гл. III) и данные обследования новорожденного ребенка. Помимо основных показателей (содержание гемоглобина и билирубина в крови пуповины, резус-принадлежность плода) учитываются выраженность реакции Кумбса, характер морфограммы крови.

Для тяжелой формы гемолитической болезни характерны не только высокий уровень билирубина в крови пуповины и отечный синдром, но также

анемия и эритробластоз. В крови у детей с тяжелой формой гемолитической болезни определяются все клетки красного ряда крови вплоть до миелоцитов, что отражает истощение эритропоэтической системы. Значительно увеличено (до 50%) содержание эритроцитов с фетальным гемоглобином.

При тяжелой форме гемолитической болезни имеет место значительное увеличение размеров печени и селезенки (гепатоспленомегалия), что связано с наличием в них очагов экстрамедуллярного кроветворения. У некоторых детей последние можно обнаружить в толще кожи и подкожной жировой клетчатке в виде темных пигментных пятен со звездчатыми очертаниями.

Эти пятна рассасываются в процессе лечения. Биопсия участков этих образований, а также гистологическое исследование кожи умерших детей подтверждают наличие очагов экстрамедуллярного эритропоэза в коже.

Таким образом, кроме основных признаков для оценки тяжести гемолитической болезни (билирубинемия, анемия, отек) не менее важными являются эритробластоз и гепатоспленомегалия.

Недоношенность, незрелость новорожденного является неблагоприятным фактором, влияющим на эффективность лечения гемолитической болезни новорожденных.

Как показали наши наблюдения, в группе детей с гемолитической болезнью, рожденных на 34—36-й неделе беременности, исходы лечения были менее благоприятными, чем у детей, рожденных на 37—38-й неделе. Это связано с незрелостью у них центральной нервной системы, системы дыхания и функции печени. У недоношенных детей чаще отмечались асфиксия, синдром дыхательных расстройств и затяжная конъюгационная желтуха.

Гипербилирубинемию, обусловленную гемолитической болезнью новорожденных, следует дифференцировать от других заболеваний, сопровождающихся накоплением в крови избытка билирубина.

Желтуха может быть связана не только с физиологическими особенностями новорожденного, но и возникать при врожденной патологии, в частности

при атрезии желчного протока, цитомегалии, токсоплазмозе, сифилисе, вирусном гепатите и сепсисе. При всех этих заболеваниях в крови обнаруживается прямой билирубин.

Дифференциальный диагноз достаточно труден и для его обоснования необходимо проведение специальных бактериологических и вирусологических исследований.

Гипербилирубинемия у новорожденных может быть связана с наследственно обусловленными энзимопатиями. Семейная негемолитическая желтуха (болезнь Криглера — Найяра) обусловлена врожденным недостатком глюкуронилтрансферазы. При этом заболевании в крови больного ребенка происходит повышение содержания непрямого билирубина, в связи с чем для предотвращения билирубиновой энцефалопатии показано заменное переливание крови.

Недостаток глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы ведет к усиленному гемолизу и развитию у больных детей желтухи, не связанной с иммунологическим конфликтом.

Врожденная сфероцитарная анемия также может сопровождаться желтухой. Распознавание этого заболевания основано на морфологических свойствах крови (сферическая форма эритроцитов и их измененная осмотическая стойкость).

У новорожденных детей с галактоземией также может развиваться желтуха, но в более отдаленные сроки, чем при гемолитической болезни; в крови происходит накопление непрямого билирубина.

В настоящей работе (гл. I) предложена специальная шкала, которая позволяет определить тяжесть гемолитической болезни.

Согласно этой шкале при легких формах заболевания суммарная оценка равна 2—4 баллам. Средняя тяжесть заболевания характеризуется оценкой 5—6 баллов, тяжелая форма — 7—9 баллов.

Таким образом, шкала позволяет проводить более объективную оценку и сопоставить результаты обследования и лечения больших контингентов детей, как это имеет место при использовании шкалы Апгар.

При оценке состояния новорожденного ребенка с гемолитической болезнью мы использовали и другие

показатели, в частности, степень недоношенности и функциональной незрелости ребенка; выраженность пробы Кумбса; клинические проявления гемолитической болезни (наличие отека подкожной клетчатки, скопления жидкости в полостях тела, симптомов гепатоспленомегалии и эритробластоза).

Определение тяжести гемолитической болезни новорожденных по выраженности отека, желтухи, анемии в значительной степени условно, так как течение и исход болезни определяют многие факторы, связанные со зрелостью функциональных систем новорожденного. Поэтому для прогноза важно изучение состояния ферментных систем печени путем определения урокиназы, гексакиназы, дыхательных ферментов, ЛДГ, МДГ. Важно изучение функции надпочечников, состояния сердечно-сосудистой системы по данным электрокардиографии, артериального давления, объема циркулирующей крови, гематокрита, состояния кроветворной системы, функции внешнего дыхания и кислотно-основного состояния крови, выделительной функции почек и т. д.

Особенности метаболизма у новорожденных при гемолитической болезни. В последние годы большое внимание уделяется изучению метаболических нарушений и их коррекции при гемолитической болезни новорожденных.

Особый интерес представляют данные об особенностях билирубинового обмена. Фракционное определение содержания билирубина в крови по методу Эберлейна позволило охарактеризовать функцию печени у ребенка. Длительное время считали, что происхождение непрямой гипербилирубинемии при гемолитической болезни новорожденных связано только с интенсивным гемолизом эритроцитов. Однако отсутствие параллелизма между увеличением уровня билирубина в сыворотке крови и снижением концентрации гемоглобина заставило предположить, что в происхождении гипербилирубинемии большое значение имеет незрелость ферментной системы печени. Схематически процесс образования билирубина может быть представлен следующим образом: гемоглобин → гемические пигменты → свободный билирубин. В клетках печени свободный билирубин при участии

глюкуронил-трансферазы связывается с уридин-дифосфоглюкуроновой кислотой и превращается в билирубин диглюкуронид или прямой билирубин. Эта водорастворимая фракция билирубина может экскретироваться в желчь и выводиться из организма.

Вследствие незрелости ферментной системы печени, в частности фермента глюкуронил-трансферазы [Пунченок Н. А. и Шварцвальд Е. П., 1963; Таболин В. А., 1964], у 32—86% детей возникает гипербилирубинемия, которая носит название «физиологической желтухи».

К числу физиологических особенностей новорожденного относятся плетора с повышенным содержанием эритроцитов (более $5 \cdot 10^{12}$ г/л), а также высокое содержание фетального гемоглобина (126 г/л у доношенных и 103 г/л у недоношенных), который подвергается разрушению в первые дни постнатального существования. Внешне видимое желтушное окрашивание кожи новорожденного проявляется при содержании билирубина в крови от 34,21 до 102,62 мкмоль/л (2—6 мг%). При низком уровне альбумина в сыворотке крови желтуха у ребенка проявляется ярче, так как свободный билирубин меньше связан с белком.

Физиологическая желтуха у доношенных новорожденных проявляется не ранее чем через 24—36 ч после рождения и достигает максимума на 3—4-е сутки, далее интенсивность ее уменьшается, и желтуха исчезает к концу или в начале 2-й недели. Максимальная гипербилирубинемия на 4-е сутки равна 205,25 мкмоль/л (12 мг%).

Дальнейшие исследования особенностей метаболизма у новорожденных [Зубович В. К., 1978] показали, что в момент рождения ребенка и в первые дни жизни у него отмечается увеличение содержания в крови стероидных гормонов, в том числе эстрогенов. Стероидные гормоны обладают бо́льшим, чем билирубин, сродством к системе уридин-фосфоглюкуроновая кислота — глюкуронил-трансфераза (УДФГК — — ГТФ). Поэтому стероидные гормоны выводятся организмом ребенка в первую очередь, экскреция эстрогенных гормонов завершается к 3—5-му дню жизни. С этим сроком связано появление гипербили-

рубинемии вследствие накопления непрямого билирубина (результат конкуренции в связывании с глюкуроновой кислотой). Это один из моментов, определяющих развитие так называемой «физиологической желтухи».

В. М. Джанибахчева и соавт. (1977), изучая влияние изосерологических взаимоотношений крови матери и ребенка по системе АВ0 и резус-факторы на кинетику эритроцитов новорожденных, показали, что в происхождении физиологической желтухи без развития анемии имеет значение не только усиленный гемолиз, но и усиленный эритропоэз. По их данным, при несовместимых сочетаниях крови матери и ребенка, как по системе АВ0, так и по резус-антигену интенсивность гемолиза эритроцитов у здоровых новорожденных превышает таковую у детей от гомоспецифической беременности. Эта разница выражена в большей степени при несовместимости крови матери и ребенка по системе резус. При этом авторы отмечают, что продолжительность жизни эритроцитов у новорожденных при несовместимом сочетании крови матери и ребенка значительно ниже, чем у детей от гомоспецифической беременности. Усиленному гемолизу эритроцитов у новорожденных от гетероспецифической беременности сопутствует повышенная продукция эритроцитов, значительно превышающая интенсивность суточного эритропоэза у новорожденных от гомоспецифической беременности.

Таким образом, усиленному гемолизу эритроцитов при физиологической желтухе сопутствует активация эритропоэза. Особенности эритрокинетики у детей от гетероспецифической беременности как по системе АВ0, так и по резус-антигену свидетельствуют о необходимости серьезного клинико-гематологического наблюдения за этими детьми в раннем возрасте.

Тяжесть гипербилирубинемии в значительной степени определяется особенностями распределения билирубина в организме. К ним относятся билирубинсвязывающая способность плазмы, конкурентные отношения со стероидными гормонами, липидами, сульфаниламидами.

Более медленное развитие ферментных систем печени у недоношенного ребенка объясняет большую

склонность к возникновению конъюгационной «гипербилирубинемии» у недоношенных детей.

Трансформация непрямого билирубина в прямой подавляется при гипоксических состояниях у новорожденного. Инфекционные воспалительные процессы также могут вызывать изменение кислотно-основного состояния крови и подавлять трансформацию непрямого билирубина в прямой в клетках печени. Развитию желтухи могут способствовать многие лекарственные средства: сульфаниламиды, салицилаты, некоторые антибиотики, витамин К, вещества, относящиеся к ряду неэстерифицированных жирных кислот, некоторые гормоны.

Проявление токсических свойств свободного билирубина находится в зависимости от билирубинсвязывающей способности альбумина и уровня билирубина в крови. При гемолитической болезни отмечено значительное снижение концентрации общего белка в крови за счет уменьшения содержания альбумина [Стецко М. Н., 1974].

О состоянии альбумин-синтетической функции печени можно судить по содержанию липопротеидов в сыворотке крови. При тяжелом течении гемолитической болезни имеют место резкое снижение их α-фракции и увеличение β-фракции. Липопротеидный коэффициент снижается до 0,1 при норме 0,4—0,8 [Айнаджан Э. К., 1974].

Увеличение β-липопротеидов при тяжелом течении заболевания отчасти может быть связано с гиперхолестеринемией. Соотношение свободного холестерина и его эфиров при гемолитической болезни снижается и составляет при легкой форме 1 : 1, при тяжелой — 2 : 1—4 : 1 [Тимошенко Л. В. и соавт., 1968].

Ю. А. Барышков и соавт. (1970) установили, что неэстерифицированные жирные кислоты обладают конкурирующей способностью при связывании с альбумином, что затрудняет выведение билирубина из организма и создает опасность возникновения ядерной желтухи.

В происхождении выраженной гипербилирубинемии большое значение имеет снижение связывания непрямого билирубина с белками плазмы. Билирубиновая интоксикация при низкой альбуминсвязываю-

щей способности плазмы возникает у 30—60% новорожденных.

При среднетяжелом и тяжелом течении гемолитической болезни отмечается снижение уровня протромбина до 13—50% [Таболин В. А., 1964]. В связи с этим у детей нередко развивается геморрагический синдром, значительно ухудшающий прогноз.

Содержание глюкозы в крови при гемолитической болезни новорожденных имеет большое влияние на билирубиновый обмен, так как глюкоза служит исходным материалом для образования глюкуроновой кислоты. Driscoll и соавт. (1967) показали, что у детей с гемолитической болезнью продукция инсулина увеличена, что сопровождается гипогликемией.

Одним из важнейших показателей метаболизма является кислотно-основное состояние. При гемолитической болезни вследствие развивающейся анемии, а также вследствие нарушения функции плаценты, плод испытывает хроническую гипоксию [Сидельникова В. М., 1966]. В крови у него происходит накопление недоокисленных продуктов обмена. У новорожденных с анемической формой гемолитической болезни имеется нерезко выраженный метаболический ацидоз, при желтушной форме заболевания наблюдаются более резкие изменения кислотно-основного состояния. Наиболее выраженные изменения кислотно-основного баланса крови обнаружены при отечной форме гемолитической болезни (pH — 7,03; BE — 16,5 ммоль/л крови).

Изменения кислотно-основного состояния крови при гемолитической болезни новорожденных явились основанием для проведения ощелачивающей терапии при лечении заменным переливанием крови [Пунченок Н. А., 1975; Елизарова И. П., Кудрявцев Н. Г., 1975, и др.].

Учитывая, что наиболее прочная связь билирубина с белком происходит при pH, равном 7,4, коррекция кислотно-основного состояния является весьма важным лечебным мероприятием.

К. Г. Акулова, Е. Е. Бадюк (1977) убедительно показали, что в развитии анемии у новорожденных с гемолитической болезнью имеют значение не только резус-антитела, т. е. выраженность иммунологиче-

ского конфликта, но и другие факторы, усугубляющие гемолиз эритроцитов.

Исследования ряда авторов [Добронравов А. В., 1973] и наши данные [Троицкая Н. А. и соавт., 1974] свидетельствуют о том, что характер и степень повреждения эритроцитов зависят также от нарушения ферментных систем: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гексакиназы (ГК) и др.

Под влиянием «блокирования» эритроцитов антирезус-антителами происходит угнетение активности ферментов оболочки эритроцитов, ответственных за обменные процессы, в первую очередь, за процесс гликолиза, что, в конечном счете, ведет к быстрому гемолизу эритроцитов. Резус-антитела не только повреждают эритроциты плода, но и вызывают глубокие изменения в его эритропоэтической системе. Последствия этих нарушений могут обнаруживаться в течение длительного времени.

Изучение проницаемости мембран эритроцита при гемолитической болезни новорожденных показало, что ЛДГ «просачивается» через мембрану задолго до полного лизиса клетки, а сам этот процесс приостанавливается в присутствии глюкозы и АТФ.

Изучение активности ферментов при гемолитической болезни новорожденных проливает свет на значение таких факторов в лечении заболевания, как гипербарическая оксигенация, введение альбумина, глюкозы, кокарбоксилазы и АТФ.

Таким образом, изменение билирубинового, белкового, липидного обмена и кислотно-основного состояния у новорожденных находится в прямой зависимости от тяжести гемолитической болезни.

Особенности клинических форм гемолитической болезни новорожденных определяют также деятельность сердечно-сосудистой системы. В условиях нарастающей гипоксии, анемии и отека у детей значительно изменяется деятельность сердца [Лапидус М. Р., Стецко М. Н., 1973], тонус сосудов и микроциркуляция [Садыков Б. Г. и соавт., 1975], объем циркулирующей крови [Мясникова И. Г. и соавт., 1975].

Комплексное лечение гемолитической болезни новорожденных. Несмотря на совершенствование

методов антенатальной диагностики и профилактики гемолитической болезни, это заболевание встречается у 21,3% новорожденных детей с резус-отрицательной кровью.

Наиболее эффективным методом лечения средней тяжести и тяжелых форм гемолитической болезни является операция заменного переливания крови, при которой из организма ребенка выводят свободные резус-антитела и билирубин. С этой целью используют резус-отрицательную донорскую кровь со сроком изготовления не более 3 сут. Это уменьшает вероятность гемолиза донорских эритроцитов.

В 1945 г. Darrow применила для заменного переливания резус-положительную кровь. Массивное введение резус-положительной крови способствует разрушению внесосудистых комплексов антиген — антитело и удалению резус-антител, фиксированных клеточными антигенами.

Об успешном переливании резус-положительной крови при лечении гемолитической болезни новорожденных сообщают Н. А. Пунченок и Т. Г. Соловьева (1966), И. П. Елизарова и Н. Г. Кудрявцев (1967), Б. Г. Садыков и соавт. (1975).

Операция заменного переливания крови является тяжелой для новорожденного и чревата развитием ряда осложнений. В частности, при переливании с донорской кровью вводят различные антигены, что в дальнейшем может сказаться на иммунологических реакциях организма. Однако заменное переливание крови остается единственной мерой, помогающей эффективно бороться с тяжелыми формами гемолитической болезни новорожденных.

Сразу после рождения ребенка у женщин с резус-отрицательной кровью определяют резус-принадлежность и группу крови ребенка, содержание гемоглобина и билирубина в крови, взятой из вены пуповины; по возможности, ставят непрямую реакцию Кумбса, позволяющую полнее охарактеризовать степень изоиммунизации.

Наряду с этим необходимо учитывать клинические проявления гемолитической болезни (желтуха, пастозность подкожной клетчатки, асцит, увеличение печени и селезенки), и провести исследование мазка

периферической крови. Снижение содержания эритроцитов, наличие большого числа юных клеток красного ряда крови — эритробластов, нормобластов и ретикулоцитов — свидетельствует о гемолитической болезни новорожденного.

Показанием для первого заменного переливания крови является содержание гемоглобина в пуповинной крови ниже 90 ед. по Сали, уровень билирубина более 68,42 мкмоль/л (4 мг%) при наличии резус-положительной крови у ребенка. К операции заменного переливания крови приступают тотчас после окончания обследования. Перед операцией ребенку ставят очистительную клизму, отсасывают через зонд содержимое желудка. Если имеются проявления гипоксии у новорожденного после перенесенной асфиксии, родовой травмы, то проводят необходимые мероприятия — введение глюкозы, гидрокарбоната натрия, витамина B_{12}, АТФ, кокарбоксилазы.

Техника заменного переливания крови (предложена Diamand, 1948). По этому методу замещение крови ребенка проводят путем дробных эксфузий и трансфузий с помощью катетера, введенного в вену пуповины. Для проведения операции необходимо иметь следующий набор стерильных инструментов: катетеры полиэтиленовые № 8, 10 для заменного переливания крови; пуговчатый зонд; 2 хирургических пинцета, ножницы, иглодержатель, иглу, шелк, 4 шприца типа «Рекорд» емкостью 20 мл, 2 шприца типа «Рекорд» емкостью 2 мл, 2 стакана емкостью до 200 мл; пробирки для взятия и центрифугирования крови при определении совместимости и содержания билирубина.

Заменное переливание крови производят в операционной комнате родильного или детского отделения. Обработку рук хирурга, ассистента и операционной сестры проводят по общепринятым правилам асептики.

Ребенка помещают на операционный или пеленальный стол на стерильное белье. Для предотвращения охлаждения под белье помещают грелки с теплой водой (+40°C). Операцию глубоко недоношенным детям проводят при нахождении ребенка в кювезе.

Переднюю поверхность кожи живота околопупочной области обрабатывают 1% спиртовым раствором йода и покрывают стерильными пеленками, оставляя открытым операционное поле. Пуповинный остаток обрабатывают 1% раствором йода и снимают с него лигатуру. Конец пуповины пересекают на расстоянии 3 см от кожного пупочного кольца. С помощью зонда и пинцетов выделяют поперечное сечение артерий и вены.

Ассистент с помощью двух пинцетов удерживает стенки вены пуповины, хирург осторожными движениями вводит в нее эластический катетер, направляя его после прохождения пупочного кольца вверх вдоль брюшной стенки по направлению к печени на глубину 6—8 см. Во время операции введение катетера иногда бывает затруднено. В частности, это имеет место при изгибе вены пуповины, когда создается препятствие продвижению катетера сразу же после пупочного кольца. В этом случае необходима крайняя осторожность, так как излишнее усилие может вызвать перфорацию вены. Если катетер введен в вену правильно, то через его свободный конец каплями или струйно выделяется кровь. Если выделение крови отсутствует, а хирург убежден, что катетер находится в вене, то в данном случае может идти речь о низком давлении в нижней полой вене. Для его повышения вводят 0,2 мл 0,2% раствора норадреналина, гидрокортизон (1 мг/кг массы) или 0,2 мл кордиамина.

Первые порции крови собирают в пробирку для определения группы крови, содержания билирубина и проведения пробы на совместимость. Перед операцией для адсорбции билирубина ребенку вводят через катетер 20 мл концентрированного раствора сухой плазмы или 20 мл альбумина. Затем делают паузу на 5—10 мин, в течение которых происходит связывание билирубина с альбумином. После этого дробными порциями (по 20 мл) медленно выводят кровь ребенка и вводят кровь донора в том же объеме. Через каждые 100 мл введенной донорской крови для нейтрализации цитрата натрия вводят 2—3 мл 10% раствора кальция глюконата или 5% раствора кальция хлорида.

На одну заменную трансфузию требуется 500—600 мл крови донора той же группы резус-отрицательной принадлежности (150—180 мл на 1 кг массы тела ребенка), изготовленной по рецепту № 7. Предварительно ампулу с кровью донора подогревают в сосуде с теплой водой до температуры +30 °С.

В конце трансфузии для коррекции ацидоза, который наблюдается у детей с гемолитической болезнью и усиливается во время операции, необходимо ввести 5% раствор гидрокарбоната натрия (10 мл). Для уменьшения дыхательного ацидоза, наблюдаемого при гемолитической болезни, во время операции проводят ингаляцию кислорода. Для заменной трансфузии при средней степени тяжести гемолитической болезни можно использовать резус-положительную кровь донора той же группы [Персианинов Л. С. и соавт., 1972; Полякова Г. П. и Пунченок Н. А., 1973, и др.]. После окончания операции катетер извлекают из пупочной вены, на остаток пуповины накладывают лигатуру и стерильную повязку. Ребенка помещают в кювез или кислородную палатку.

Оптимальная продолжительность операции заменного переливания крови $1^1/_2$—2 ч, поскольку за это время происходит постепенное вымывание билирубина и антител не только из кровяного русла, но и из тканей. При использовании закрытой системы для переливания рекомендуют скорость обмена, равную 10 мл/мин.

Осложнения во время операции могут быть связаны как с тяжелым состоянием ребенка, обусловленным гемолитической болезнью и сопутствующей дыхательной недостаточностью или родовой травмой, так и с нарушением техники операции. К последней относится переливание донорской крови со сроком приготовления более трех дней, слишком форсированное выведение и введение крови, воздушная эмболия, введение охлажденной крови. Все это может повести к остановке сердца, приступу асфиксии.

Кормление ребенка сцеженным грудным молоком начинают через 6 ч после операции. С целью предотвращения возможного развития инфекции проводится антибактериальная терапия полусинтетическими пенициллинами — метициллином и оксацилли-

ном из расчета 100 000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки при четырехкратном введении.

После операции необходимо проводить динамическое наблюдение за содержанием билирубина в крови, которое определяют 2—3 раза в сутки с оценкой почасового прироста. Почасовой прирост билирубина необходимо оценивать в совокупности с клинической картиной и выраженностью сенсибилизации на основании реакции Кумбса.

Почасовой прирост уровня билирубина является прогностически важным как у новорожденного с гемолитической болезнью, так и у недоношенных детей с гипербилирубинемией [Таболин В. А., Маракина С. П., 1977].

У здоровых новорожденных при «физиологической» желтухе возможен темп прироста содержания билирубина, равный 1,71—3,42 мкмол/л (0,1—0,2 мг%) за один час, без развития симптомов билирубиновой интоксикации. Прирост за час, превышающий 5,13 мкмоль/л (0,3 мг%), указывает на усиленный гемолиз и понижение дезинтоксикационной функции печени и является одним из показаний для операции заменного переливания крови у доношенного новорожденного.

Для определения почасового прироста уровня билирубина у недоношенных детей В. А. Таболин и С. П. Маракина предложили следующую формулу:

$$B_t = \frac{B_n - 34{,}2}{n},$$

где B_t — почасовой прирост уровня билирубина, B_n — содержание билирубина в крови в момент обследования, n — время (в часах) с момента рождения, 34,2 мкмоль/л — среднее содержание билирубина в крови пуповины.

Показанием к проведению инфузионной терапии или заменного переливания у недоношенных детей является почасовой темп прироста содержания билирубина, равный 1,71 мкмоль/л (0,1 мг%), а при сопутствующих осложнениях (асфиксия, родовая травма) — 1,03 мкмоль/л (0,06 мг%) за 1 час.

Показаниями для повторного заменного переливания крови у доношенных новорожденных являются

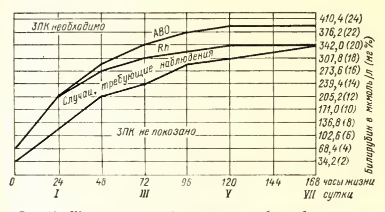


Рис. 19. Шкала допустимой концентрации билирубина в крови новорожденных (по Палачеку, 1972)

почасовой прирост содержания билирубина более 5,13 мкмоль/л (0,3 мг%) в час, уровень билирубина в крови ребенка выше критических цифр (по шкале Полачека, рис. 19), а также выраженность изоиммунизации эритроцитов ребенка, о которой можно судить по реакции Кумбса.

С целью предотвращения билирубиновой интоксикации мозга, которая наступает при концентрации 307,8—342 мкмоль/л (18—20 мг%) у доношенных и 256,5 мкмоль/л (15 мг%) у недоношенных детей ряд авторов рекомендуют во время трансфузии вводить альбумин для повышения альбуминсвязывающей способности крови [Гречень А. И. и Тхоревская В. Ф., 1972; Windorfer, Karitzky, 1975].

С целью улучшения микроциркуляции и гемодилюции А. С. Мордухович (1972) применяла гемодез. А. С. Слепых и соавт. (1973) разработали методику инфузионной терапии, основанную на принципе гемодилюции, достигаемой внутривенным (через катетер в пуповинной вене) введением растворов полиглюкина, альбумина, реополиглюкина и др., а также применением осмодиуретиков. Применение дилютантов повышает онкотическое и осмотическое давление крови, предотвращает агрегацию и гемолиз эритроцитов, улучшает микроциркуляцию. Кроме того, введение альбумина и низкомолекулярных декстранов

способствует связыванию билирубина. По мнению авторов, введение осмодиуретиков обеспечивает детоксикационное действие. С целью предотвращения билирубиновой энцефалопатии они рекомендуют применять витаминотерапию, оксибутират натрия, глюконат кальция и дибазол.

Такой комплексный метод лечения гипербилирубинемии, очевидно, вполне применим для лечения легких форм гемолитической болезни новорожденных. Однако при высокой степени изоиммунизации и анемии, когда кроме связывания билирубина не менее важной задачей являются выведение резус-антител и восполнение дефицита эритроцитов, метод инфузионной терапии без сочетания с операцией замещения крови применяться не может.

При тяжелых формах гемолитической болезни новорожденных (с выраженной билирубинемией и отеком) операцию заменного переливания крови необходимо производить 2—3 раза в течение первых суток жизни, а затем (по показаниям), на 2-е или 3—4-е сутки жизни; всего до 4—5 раз [Бондарь М. В. и Садовская А. Г., 1964; Елизарова И. П. и Кудрявцев Н. Г., 1975].

Следует еще раз подчеркнуть, что лечение гемолитической болезни новорожденных должно быть комплексным, направленным на выведение резус-антител и билирубина из крови и тканей больного ребенка, нормализацию у него показателей обмена веществ и улучшение функционального состояния жизненно важных органов и систем.

Эффективным методом выведения резус-антител из крови ребенка является операция заменного переливания крови. К комплексу средств, позволяющих вывести токсические продукты гемолиза, в частности непрямой билирубин, следует отнести внутривенные введения плазмы. В отдельных случаях для этой цели можно использовать катетер, «постоянно» введенный в вену пуповины, при соблюдении строжайшей асептики. Для связывания билирубина показаны препараты крови и кровезаменителей: альбумин, гемодез [1], реополиглюкин из расчета 10 мл/кг массы.

[1] Синоним: неокомпенсан.

Учитывая высокий риск инфицирования при этом пути введения лекарств, мы разработали метод капельного введения в желудок [Елизарова И. П., Кудрявцев Н. Г., 1965]. Вводимая в желудок жидкость содержит 3 основных компонента: препараты крови (плазма или альбумин), кровезаменители (реополиглюкин или гемодез), 20% раствор глюкозы по 10 мл на 1 кг массы тела. Наилучшим по объему вводимых ингредиентов является соотношение 1 : 1 : 1. Для инфузионной терапии может быть использован коктейль из следующих компонентов: реополиглюкина (или гемодеза) 30 мл, плазмы группы АВ (IV) 30 мл, 20% раствора глюкозы 30 мл. Общий объем жидкости должен составить 90—100 мл (30 мл на 1 кг массы тела). Жидкость, введенная новорожденному, быстро всасывается в кровь благодаря хорошей васкуляризации слизистой оболочки желудка. В состав вводимой смеси входят также витамины B_1, B_2, B_6 по 0,005 мг и B_{12} 100 мкг, витамин С — 0,05 г, а также кокарбоксилаза 50 мг, АТФ 20 мг, дипразин или дроперидол — 0,5 мг/кг массы. Частота капель от 8 до 10 в минуту. Указанный объем жидкости вводят ребенку капельно в течение 6—8 ч. Во время процедуры ребенка не кормят, он находится под строгим наблюдением.

Для лечения желтухи при уровне билирубина, не превышающем критические цифры, наряду с указанными средствами, можно применять фенобарбитал в дозе 8—10 мг на 1 кг массы тела в сутки на 4 приема.

Препарат активирует митохондриальные ферменты клеток печени, что способствует конъюгации токсического непрямого билирубина.

Активирующее действие на функцию печени оказывает световое облучение прямыми солнечными лучами и лампой дневного света.

В периоде новорожденности детям с легкой формой гемолитической болезни назначают терапию, направленную на повышение дезинтоксикационной функции печени: метионин, витамины B_1 и B_2 по 0,005 г внутрь и кобамид в дозе 250 мкг внутримышечно. Кофермент витамина B_{12} (кобамид) оказывает стимулирующее воздействие на дыхательные

ферменты цикла Кребса, регулирует белковый и липидный обмен. Применение кобамида оказывает положительное воздействие и на кроветворение.

Кроме того, проводится светотерапия в комбинации с заменными переливаниями крови и инфузионной терапией.

При наличии пастозности и отеков подкожной клетчатки можно использовать маннит из расчета 1 г на 1 кг массы тела ребенка с 20% раствором глюкозы, фонурит 0,06 г 2 раза в день и лазикс 1 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки.

Одновременно проводят коррекцию нарушений дыхания и сердечной деятельности, надпочечниковой недостаточности.

С целью реабилитации функций центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и кроветворной систем с 4—5-го дня жизни мы проводили гипербарическую оксигенацию (4—5 сеансов). Продолжительность сеанса 30 мин, давление — 0,2 атм.

Прикладывание детей к груди производили на 5—6-е сутки жизни при общем удовлетворительном состоянии.

Антитела, содержащиеся в молоке, как правило, не оказывают гемолизирующего влияния, так как они разрушаются соляной кислотой и ферментами желудка, активность которых возрастает в конце первой недели жизни ребенка.

И. Г. Мясникова и соавт. (1975) на основании изучения объема циркулирующей крови и гемодинамики у новорожденных с тяжелой формой гемолитической болезни предложили проводить заменное переливание крови с использованием эритроцитной массы.

При гемолитической болезни у новорожденных отмечается снижение объема циркулирующей крови, которое связано с гемолизом эритроцитов. Косвенным отражением величины объема циркулирующих эритроцитов являются показатель гематокрита и содержание гемоглобина. При легкой форме гемолитической болезни величина гематокрита ниже 50% (у здоровых новорожденных — 55%). По данным З. А. Лушниковой (1978), чем ниже гематокрит, тем меньше объем циркулирующих эритроцитов.

Таким образом, у новорожденных с легкой формой гемолитической болезни перед заменным переливанием крови имеется нерезко выраженная анемия со снижением объема циркулирующих эритроцитов, содержания гемоглобина и величины гематокрита.

После заменного переливания происходит повышение объема циркулирующей крови на 10% за счет увеличения как циркулирующей плазмы, так и эритроцитов.

У новорожденных со среднетяжелой и тяжелой формой гемолитической болезни уже в первые часы жизни выявляются гиповолемия, в основном за счет снижения объема циркулирующих эритроцитов и плазмы, снижение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений. Данные ЭКГ свидетельствуют о гипоксии миокарда.

После первого заменного переливания объем циркулирующей крови и ее компонентов повышается. Однако он остается более низким, чем у здоровых новорожденных. При повторных заменных переливаниях сохраняется дефицит объема циркулирующих эритроцитов (39 мл/кг), остается низким гематокрит (38—42%). Поэтому З. А. Лушникова с соавт. (1978) считают целесообразным применять для заменной гемотрансфузии эритроцитную массу в сочетании с консервированной донорской кровью (1 : 1). Учитывая сохранение гиповолемии после заменных переливаний с одинаковым количеством введенной и выведенной крови, предлагается вводить на 50 мл крови больше, чем ее выведено.

Наиболее трудную задачу представляет лечение тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных.

После проведения реанимационных мероприятий мы производим первую операцию заменного переливания крови путем введения эритроцитной массы и плазмы (1 : 1). Объем переливаемой крови равен 150—200 мл на 1 кг массы. При крайне тяжелом состоянии объем переливаемой крови не превышал 70—80 мл на 1 кг массы; при улучшении состояния ребенка заменное переливание крови производили в полном объеме.

Для операции заменного переливания крови мы использовали резус-отрицательную кровь, одногруппную с кровью ребенка. В ходе заменного переливания вводили 50 мл альбумина.

Особенностью лечебной тактики при тяжелой степени гемолитической болезни было многократное проведение повторных заменных переливаний крови с учетом тяжести состояния ребенка и почасового прироста содержания билирубина в крови. В первые сутки жизни операцию проводили до 3 раз. Во вторые сутки замещение крови осуществляли еще 1—2 раза; его повторяли на 3—4-й день жизни.

В комплекс лечения гемолитической болезни новорожденных были включены препараты витаминоэнергетического ряда (витамины C_I, B_1, B_6, B_{12}, кокарбоксилаза, АТФ), кобамид, препараты, улучшающие гемодинамику и диурез (гемодез, реополиглюкин, лазикс, маннит, фонурит). Для борьбы с ацидозом во время заменных переливаний крови вводили натрия гидрокарбонат. Осуществляли оксигенотерапию, включая сеансы гипербарической оксигенации.

Проведение последних мы начинали с 4—5-го дня жизни, когда лечение операциями замещения крови заканчивалось. Гипербарическая оксигенация является важным звеном в реабилитации новорожденных с гемолитической болезнью, поскольку способствует устранению гемической гипоксии мозга, сердца, ликвидации дыхательной недостаточности и улучшению метаболизма.

Для профилактики гипоксических нарушений деятельности центральной нервной системы у новорожденных с гемолитической болезнью в сочетании с тяжелой асфиксией мы проводили сеансы краниоцеребральной гипотермии. С целью нейровегетативной защиты и гибернации применяли ГОМК (50 мг/кг), дроперидол (0,25 мг/кг), а также электроанальгезию.

Ближайшие результаты комплексной терапии гемолитической болезни новорожденных. Под нашим наблюдением находилось 349 детей, рожденных женщинами с резус-сенсибилизацией. Живых детей с проявлениями гемолитической болезни было 256.

Первая группа (контрольная) состояла из 93 здоровых новорожденных. Из них у 55 была резус-отрицательная, у 38 — резус-положительная кровь. У всех детей отмечалась отрицательная реакция Кумбса. Состояние детей при рождении было оценено по шкале Апгар в $8,3 \pm 0,13$ балла. Девочек было 47, мальчиков — 46. Кровь, совместимая с кровью матери по системе АВ0, была выявлена у 72, не совместимая — у 21 ребенка. Масса тела детей в этой группе в среднем составила $3290 \pm 63,4$ г, рост $50,4 \pm 0,28$ см, 10 детей были недоношенными. Содержание гемоглобина в крови пуповины колебалось от 160 г/л до 230 г/л (16—23 г%), составляя в среднем 200 г/л (20 г%). Все дети выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Во *второй* группе было 120 детей с легкой формой гемолитической болезни (степень тяжести от 0 до 3 баллов). Все дети были резус-положительными, с положительной реакцией Кумбса. Оценка их состояния по шкале Апгар составила в среднем $8 \pm 0,1$ балла. В состоянии асфиксии родилось 5 детей. По отношению ко всем этим детям приняты меры — оживление и борьба с гипоксией.

Девочек родилось 67, мальчиков — 53. Детей, совместимых по группам крови с кровью матерей, было 95, не совместимых — 25. Масса тела составила в среднем $3180 \pm 49,1$ г, рост — $50,0 \pm 0,25$ см. Недоношенных детей было 19. Содержание гемоглобина в крови пуповины колебалось от 120 до 200 г/л (12—20 г%), составляя в среднем $163 \pm 3,2$ г/л. Концентрация билирубина колебалась от 34,2 до 102,6 мкмоль/л (2—6 мг%).

Из 120 детей 22 проведена консервативная терапия. Остальным детям было показано заменное переливание крови, которое было сделано 24 из них по два раза. В этой группе один ребенок умер от родовой травмы.

Гемолитическая болезнь новорожденных в легкой степени протекала с легким желтушным синдромом при нерезко выраженной анемии. При содержании билирубина, не превышавшем 51,3 мкмоль/л (3 мг%), и концентрации гемоглобина не ниже 160 г/л (16 г%) (при нерезко выраженной прямой

пробе Кумбса) лечение проводили в основном с помощью инфузионной терапии, которую осуществляли под контролем почасового прироста содержания билирубина в крови.

Ребенок С. Матери 25 лет. Беременность вторая. Первая беременность была прервана искусственным путем. У матери кровь 0(I) группы, резус-отрицательная, титр антител 1:32. Роды на 38-й неделе беременности. Родилась девочка с массой тела 3400 г, ростом 50 см. Оценка по Апгар—7 баллов. Кровь у девочки резус-положительная А (II) группы. Прямая проба Кумбса слабоположительная на 6-й минуте. Содержание гемоглобина 180 г/л, содержание билирубина 34,2 мкмоль/л (2 мг%). Ребенку проводили кислородную противогеморрагическую терапию, назначен фенобарбитал. Осуществляли контроль за содержанием билирубина в крови, которое на вторые сутки составило 85,5 мкмоль/л (5 мг%), на 3-и сутки — 171 мкмоль/л (10 мг%). В связи с повышением содержания билирубина проведена инфузионная терапия путем капельного введения жидкости через зонд в желудок. Введено 30 мл гемодеза, 30 мл альбумина и 30 мл 20% раствора глюкозы, внутримышечно введен лазикс — 0,1 г. На следующие сутки содержание билирубина в крови составило: 81,2 мкмоль/л (4,75 мг%). Ребенок в удовлетворительном состоянии на 9-е сутки жизни выписан домой.

Осмотрен в возрасте 2 лет. Развивается хорошо.

Почасовой прирост билирубина, превышающий 5,13 мкмоль/л (0,3 мг%) за час, является опасным и указывает на возможность возникновения у ребенка билирубиновой интоксикации. Критическим уровнем билирубина в крови в концу первых суток является содержание, равное 17 мкмоль/л (10 мг%), на 2—3-й день жизни — 307,8—342,0 мкмоль/л (18—20 мг%). Как уже указывалось ранее, для определения показаний к заменному переливанию крови мы пользовались шкалой Polacek (см. рис. 19). Содержание билирубина, находящееся в пределах третьей зоны (выше второй кривой), является критическим и свидетельствует о необходимости проведения заменного переливания крови. Вторая зона (между двумя нижними кривыми) также является опасной в виду угрозы билирубиновой интоксикации. Детям, у которых содержание билирубина в крови соответствует этой зоне, необходимо проводить заменное переливание крови в том случае, когда в клинической картине болезни имеется хотя бы малейшее проявление билирубиновой интоксикации (общая вялость, глухость сердечных тонов и т. д.). Обстоя-

тельством, определяющим лечебную тактику, является отягощенный акушерский анамнез: выкидыши, мертворождения и наличие в семье больных детей с нарушениями развития вследствие перенесенной гемолитической болезни. В подобных случаях мы производим заменные переливания крови при содержании билирубина в крови, не достигающем критических цифр.

Ребенок Р. Матери 30 лет, беременность пятая. Первые три беременности закончились самопроизвольным выкидышем, четвертая — мертворождением. У матери резус-отрицательная кровь с явлениями сенсибилизации, группа крови 0(I). Титр антител колебался от 1:32 до 1:128. Роды на 38-й неделе беременности. Родился мальчик с массой тела 3400 г, ростом 52 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. Резус-фактор в крови ребенка обнаружен, группа крови A(II), прямая проба Кумбса положительная (++++) на 1-й минуте. Содержание гемоглобина в крови пуповины 16,3 г/л, содержание билирубина 34,2 мкмоль/л (2 мг%). При рождении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы розовые, желтушности не отмечается. Печень и селезенка не увеличены. Крик громкий. Мышечный тонус достаточной силы. Учитывая выраженную сенсибилизацию ребенка, анамнез матери, произведена операция заменного переливания крови. Перелито 600 мл резус-положительной крови A(II) группы, выведено 550 мл крови ребенка.

Содержание билирубина в крови перед операцией было равно 85,5 мкмоль/л (5 мг%), после операции 17,1 мкмоль/л (1 мг%). Проба Кумбса после операции отрицательная. Содержание билирубина в крови на 2-е сутки жизни — 51,3 мкмоль/л (3 мг%), на 5-е сутки — 171 мкмоль/л (10 мг%), в связи с чем внутривенно произведено вливание 30 мл плазмы AB(IV) группы. Желтуха исчезла к 8-му дню жизни. На 10-е сутки ребенок выписан в в удовлетворительном состоянии.

В настоящее время мальчику 8 лет. Развивается хорошо.

В *третьей* группе было 96 детей с гемолитической болезнью средней тяжести (степень тяжести от 4 до 6 баллов). У всех новорожденных были резус-положительная кровь и положительная реакция Кумбса.

Оценка состояния детей по шкале Апгар составила 7,1 $\pm$ 0,16 балла. Девочек родилось 34, мальчиков — 62, в состоянии асфиксии родилось 5 детей. У 73 детей была кровь совместимая с кровью матери по системе AB0, у 23 — не совместимая. Масса тела была равна 2950 $\pm$ 68 г, рост — 49,3 $\pm$ 0,34 см. Недоношенных детей было 45. Содержание гемоглобина в крови пуповины колебалось от 100 до 190 г/л, составляя в среднем 140 г/л (14 г%); концентрация

билирубина колебалась от 51,3 до 171 мкмоль/л (от 3 до 10 мг%).

Всем детям произведено заменное переливание крови. Из них у 71 — 2 раза, у 25 — 3 раза.

Умерли 2 ребенка. У одного из них имелось сочетание гемолитической болезни и родовой травмы, у одного — сочетание гемолитической болезни с нарушением глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

Клинические проявления гемолитической болезни в этой группе были более выраженными и почти у половины детей (у 45) сочетались с явлениями функциональной незрелости и недоношенности. Это состояние функциональной незрелости, особенно центральной нервной системы, органов дыхания и печени определило более затяжной период реабилитации и более замедленный темп регрессии содержания билирубина.

У недоношенных детей, леченных повторными операциями заменного переливания крови, прямая проба Кумбса становилась отрицательной после первой или второй трансфузии. Содержание билирубина в крови оставалось на 2—3-е сутки еще выше допустимых цифр, что очевидно связано не столько с продолжающимся гемолизом эритроцитов, сколько с функциональной недостаточностью печени.

В связи с особенностями течения гемолитической болезни в сочетании с недоношенностью 25 детям заменное переливание крови произведено 3 раза.

Ребенок П Матери 29 лет. Мать перенесла в детстве нефрэктомию и переливание крови без учета резус-принадлежности. Первые две беременности закончились антенатальной гибелью плода от гемолитической болезни. Данная беременность третья, протекала с явлениями резус-сенсибилизации, титр антител 1:64. Во время беременности произведено три трансплантации лоскута кожи мужа. Роды на 35—36-й неделе беременности. Родился мальчик с массой тела 2800 г, рост 48 см. В пуповинной крови содержание гемоглобина 110 г/л; билирубина 124 мкмоль/л (7,25 мг%). Имелась легкая отечность подкожной клетчатки, желтушность кожных покровов. Резус-фактор в крови обнаружен. Имеется эритробластоз с содержанием в крови макробластов, нормобластов в количестве 72 на 100 клеток красной крови.

Диагностирована гемолитическая болезнь средней тяжести (6 баллов). Сразу же проведена первая операция заменного переливания крови. Содержание билирубина после операции 84,6 мкмоль/л (4,95 мг%). Ввиду высокого почасового прироста

билирубина через 12 ч произведено второе заменное переливание крови. Через сутки содержание билирубина возросло до 342 мкмоль/л (20 мг%), в связи с чем произведено третье заменное переливание крови. На 4-е сутки содержание билирубина в крови 290,7 мкмоль/л (17 мг%), в связи с чем проведено капельное введение в желудок плазмы, глюкозы и полиглюкина в объеме 90 мл. Внутримышечно введен кобамид, внутрь фенобарбитал. Желтуха исчезла к 10-му дню жизни. На 10-е сутки произведено внутривенное вливание эритроцитарной массы — 30 мл.

На 10-е сутки жизни ребенок приложен к груди матери. На 15-е сутки произошло восстановление массы тела. Патологических неврологических знаков не отмечалось. Выписан на 16-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. На первом году жизни ребенку проводили лечение препаратами железа и витаминами группы B в связи с гипохромной анемией. В настоящее время ребенку 3 года, он здоров, развивается хорошо.

При средней тяжести гемолитической болезни дети подвергались тщательному неврологическому и соматическому обследованию.

Снижение мышечного тонуса расценивалось нами как один из возможных симптомов билирубиновой интоксикации. Более высокой степенью проявления этой патологии являются ригидность мышц затылка, появление экстензорного гипертонуса в конечностях, судороги, а также глазные симптомы («заходящего солнца», «симптом кукольных глаз»).

Среди детей этой группы симптомов билирубиновой энцефалопатии не было, что мы связываем со своевременной защитой центральной нервной системы от токсического воздействия билирубина. Мы не только контролировали его уровень, но и старались уменьшить период вредного воздействия гипербилирубинемии. В связи с этим немедленно осуществляли операцию заменного переливания крови, проводили инфузионную терапию, а также лечение, направленное на коррекцию функционального состояния центральной нервной системы. С этой целью мы применяли 1% раствор глутаминовой кислоты по 5 мл внутрь 3 раза в день, витамины B_1 по 0,3 мл и B_6 по 1 мл в инъекциях через день.

При сочетании гемолитической болезни с асфиксией и родовой травмой осуществляли сеансы краниоцеребральной гипотермии после введения 20% раствора натрия оксибутирата из расчета 50 мг на 1 кг массы тела и 0,25% раствора дроперидола в дозировке по 0,5 мг на 1 кг массы тела.

Дети, перенесшие гемолитическую болезнь средней тяжести, были выписаны на 10—14 сутки жизни с восстановленной массой тела и содержанием гемоглобина в крови 110—140 г/л (11—14 г%).

Тяжелая форма гемолитической болезни диагностирована у 51 новорожденного. Из них 11 детей родились мертвыми, 17 погибли вскоре после рождения, 23 ребенка живы (16 девочек, 7 мальчиков). Кровь, совместимая с кровью матери по системе АВ0, выявлена у 49, не совместимая — у 2 детей. Масса тела детей в этой группе составила в среднем $2875 \pm 92,4$ г, рост — $47,3 \pm 0,64$ см. Все дети были недоношенными.

Содержание гемоглобина в крови пуповины колебалось от 50 до 110 г/л (5—11 г%), составляя в среднем $75 \pm 5,4$ г/л, концентрация билирубина была равна в среднем 171 мкмоль/л (10 мг%).

Всем детям (23 ребенка) произведено заменное переливание крови. Из них у 15 проведено 4—5 операций, у остальных — 6—9.

Состояние новорожденных с момента рождения было тяжелым. Всем им проводили необходимые реанимационные мероприятия: отсасывание слизи, ингаляции гелио-кислородной смеси, введение в вену раствора гидробикарбоната натрия и глюкозы, аналептической смеси. Аппаратное искусственное дыхание проведено 7 новорожденным.

Клинические признаки гемолитической болезни были резко выражены. Околоплодные воды имели резко выраженную желтушную окраску, что свидетельствует о блокаде билирубинвыделительной функции плаценты. Сыровидная смазка, покрывающая тело ребенка, кожные покровы и вартонова студень пуповины у большинства детей были желтушно прокрашены. Отмечались симптомы гепатоспленомегалии со значительным увеличением размеров этих органов. У 7 из 23 детей, которых удалось спасти, нижний край печени пальпировался на уровне гребешка подвздошной кости, а нижний полюс селезенки опускался в малый таз. У всех детей имела место резко выраженная анемия со снижением содержания гемоглобина до 50 г/л и величины гематокрита до 37%. Росток красной крови представлен незрелы-

ми элементами. В мазке определялись базофильные и полихроматофильные эритробласты, полихроматофильные оксифильные нормобласты. Число юных клеток составило 80%. Количество эритроцитов было сниженным до $2{,}5 \cdot 10^{12}$/л (2,5 млн.). Наряду с указанными изменениями выявлено выраженное раздражение костного мозга, сопровождавшееся повышением содержания ретикулоцитов до 320‰. У некоторых имело место раздражение белого ростка крови с увеличением содержания лейкоцитов до $48—60 \cdot 10^9$/л (48 000—60 000).

При обследовании новорожденных отмечено приглушение тонов сердца, нередко определялся систолический шум, артериальное давление было низким. Данные электрокардиограммы свидетельствовали о гипоксии миокарда.

Отечный синдром выражался отеком и пастозностью подкожной клетчатки, а также скоплением жидкости в полостях тела. Перед заменным переливанием крови у 13 детей сразу после рождения произведено удаление асцитической жидкости из брюшной полости. Прокол брюшной стенки производили осторожно, после определения границ печени и селезенки. Его осуществляли слева, на середине расстояния между пупочным кольцом и передней остью подвздошной кости. Асцитическую жидкость выводили медленно, порциями в объеме от 200 до 500 мл. С целью профилактики резкого снижения давления в брюшной полости живот ребенка перебинтовывали.

У большинства детей выявлен геморрагический синдром, выражающийся в подкожных кровоизлияниях, кровоточивости слизистых оболочек. Развитие этих симптомов связано как с повышенной проницаемостью сосудистой стенки, так и со снижением содержания фибриногена в крови вследствие поражения печени.

У всех детей этой группы прямая проба Кумбса была резко положительной на 1-й минуте.

Исходы заболевания для ребенка, по нашим наблюдениям, зависят как от тяжести самой гемолитической болезни, так и от функциональной незрелости органов и систем плода, связанной со сроком родоразрешения.

У детей, рожденных при сроке беременности 31—35 нед, как правило, отмечались признаки функциональной незрелости, которые выражались в слабом сосательном рефлексе, незрелых реакциях терморегуляции, нерегулярном дыхании с наклонностью к приступам вторичной асфиксии в сочетании с ателектазом легких, склеромой и отечностью подкожной клетчатки.

Клинические проявления гемолитической болезни в группе детей, рожденных при сроке беременности 31—35 нед, были наиболее тяжелыми, что находилось в зависимости от выраженности резус-конфликта при беременности и диктовало необходимость раннего родоразрешения.

Из 15 детей этой группы умерли 6. Двум из них операцию заменного переливания крови произвести не удалось, так как они прожили 5 и 30 мин.

Тяжесть клинических проявлений гемолитической болезни у недоношенных детей зависела также от сочетания дыхательной недостаточности с явлениями родовой травмы.

Ребенок Л. У матери два мертворождения. Резус-отрицательная кровь с явлениями сенсибилизации. Титр антител в начале беременности 1:32 и 1:1024 в 35 нед. Родоразрешение досрочное, на 35-й неделе, путем кесарева сечения. Извлечен мальчик в тяжелом состоянии с явлениями недоношенности и тяжелой желтушно-анемической формы гемолитической болезни. Печень и селезенка значительно увеличены. Резко выражен эритробластоз. Гемоглобин 50 ед. по Сали, билирубин 188 мкмоль/л (11 мг%), прямая проба Кумбса положительная. Сразу после рождения ребенку проведена первая операция замещения крови в объеме 450 мл. После операции содержание билирубина в крови снизилось. Через 13 ч после операции оно повысилось до 342 мкмоль/л (20 мг%). Проведена повторная операция, введено 500 мл крови. Ребенок тяжело перенес повторную операцию. Был резко анемичен, стонал. Отмечались приступы цианоза. В ходе операции проведено вливание 20 мг 5% раствора гидрокарбоната натрия.

На вторые сутки жизни содержание билирубина в крови ребенка повысилось до 461,8 мкмоль/л (27 мг%), в связи с чем проведено третье заменное переливание крови в объеме 400 мл. Содержание билирубина после третьей операции снизилось лишь до 197,5 мкмоль/л (11,55 мг%).

Ребенок погиб через 14 ч после третьей операции. На вскрытии обнаружены универсальный отек подкожной клетчатки, диффузное желтушное прокрашивание кожи и мозга, гепатоспленомегалия, гематома в мозговых оболочках правого полушария и

эпидуральное очаговое кровоизлияние в шейно-грудном отделе. Таким образом, смерть ребенка последовала от гемолитической болезни, осложненной кровоизлиянием в мозг.

Учитывая нагрузку на сердечно-сосудистую систему ребенка во время заменного переливания крови, первую трансфузию при тяжелой форме заболевания мы чаще производили не в полном объеме, а из расчета 70—80 мл эритроцитной массы на 1 кг массы тела ребенка. Кроме того, у ребенка выводили на 50 мл крови больше, чем трансфузировали. Повторное заменное переливание в полном объеме производили при улучшении общего состояния ребенка, исчезновении легочно-сердечной недостаточности. При последующих заменных переливаниях мы использовали донорскую кровь (рецепт № 7), производя предварительно отсасывание от плазмы и консерванта форменных элементов.

Таким образом, особенности течения гемолитической болезни у глубоко недоношенных детей определяют врачебную тактику при лечении. Во время проведения операции заменного переливания крови у недоношенных детей ребенок находится в кювезе. У 5 детей с явлениями дыхательной недостаточности операцию пришлось проводить при аппаратном искусственном дыхании.

В группе детей, рожденных при сроке беременности 36—38 нед, также отмечались признаки функциональной незрелости, но менее ярко выраженные. Необходимо подчеркнуть, что операцию заменного переливания крови дети этой подгруппы переносили, как правило, более благоприятно.

Повторные заменные трансфузии тяжело протекали у детей с родовой травмой и у недоношенных новорожденных. Учитывая, что объем переливаемой резус-положительной крови больше, чем резус-отрицательной, можно сделать заключение, что применение резус-положительной крови не показано при родовой травме и недоношенности.

Учитывая гипопротеинемию, наблюдаемую при гемолитической болезни, в процессе заменного переливания вводили 50 мл концентрированной плазмы.

После первого заменного переливания прямая проба Кумбса была положительной у 13 детей.

У 5 новорожденных антитела в крови появились на 2-й день после операции, проба Кумбса вновь стала положительной, но менее выраженной. Этот «феномен отдачи» является одним из показаний для повторной операции заменного переливания крови.

В связи с тем, что при тяжелой форме гемолитической болезни организм ребенка насыщен резус-антителами, при ее лечении нельзя ограничиваться только инфузионной терапией. Необходимо использовать методы, направленные на вымывание антител и восполнение дефицита эритроцитов.

Поэтому операция заменного переливания крови при гемолитической болезни новорожденных остается наиболее эффективным методом лечения и дает более благоприятные исходы, чем дробные трансфузии, инфузионная терапия и перитонеальный диализ.

Эти методы, очевидно, могут изолированно применяться для лечения легких степеней гемолитической болезни новорожденных. При тяжелой форме они могут быть использованы лишь в комплексе с операцией заменного переливания крови.

Показаниями для повторной операции являлись положительная проба Кумбса, почасовой прирост билирубина, превышающий 5,13 мкмоль/л (0,3 мг%) в час, абсолютное содержание билирубина выше критических цифр по шкале Полачека, а также появление симптомов билирубиновой интоксикации.

Особенностью лечебной тактики в лечении тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных является применение многократных повторных заменных переливаний с учетом почасового прироста билирубина, выраженности сенсибилизации (по прямой пробе Кумбса) и клинических признаков гемолитической болезни.

За первые сутки жизни операция заменного переливания крови осуществлялась каждому новорожденному до трех раз. На 2-е сутки жизни замещение крови осуществляли еще 1—2 раза и далее повторяли на 3—4-й день (рис. 21, 22).

Детям с тяжелой формой гемолитической болезни кроме повторных операций заменного переливания крови с целью повышения содержания гемогло-

бина внутривенно вводили эритроцитную массу резус-положительной крови той же группы, что и у ребенка, в количестве 10 мл на 1 кг массы тела 1—2 раза в первые 2—3 нед.

Для стимуляции гемопоэза назначали 0,1 г аскорбината железа 2 раза в день, 0,005 г витамина B_1 — 2 раза в день, 5% раствор витамина B_6 — 0,5 мл подкожно — и 50 мкг витамина B_{12}, а также кобамид по 250 мкг через день. Эти мероприятия осуществлялись под контролем содержания ретикулоцитов в крови. Благодаря указанным мероприятиям у детей, перенесших тяжелую форму гемолитической болезни, содержание гемоглобина на 3—4-й неделе жизни удавалось повысить до 70—120 г/л (7—12 г%).

Прикладывание детей, перенесших тяжелую степень гемолитической болезни, к груди матери производили после 10 дней жизни при общем удовлетворительном состоянии ребенка.

Особого внимания заслуживают вопросы ранней диагностики и лечения неврологических нарушений у детей.

При гемолитической болезни новорожденных создаются условия, облегчающие проникновение билирубина через гематоэнцефалитический барьер: 1) понижается билирубинсвязывающая способность плазмы вследствие низкого содержания общего белка и альбуминов; 2) высокий уровень неэстерифицированных жирных кислот на фоне гипопротеинемии и гипогликемии способствует выходу билирубина из кровяного русла в ткани и, наконец, 3) гипоксическое состояние мозга и нарушение мозгового кровообращения, сопутствующие этой болезни, способствуют развитию билирубиновой интоксикации мозга.

Билирубиновая интоксикация, как уже отмечено ранее, нарушает тканевое дыхание и сопровождается углублением гипоксии с возникновением у новорожденных приступов вторичной асфиксии или урежением дыхания, появлением длительных апноэ, усилением цианоза, появлением хрипов в легких, нарушением ритма сердечных сокращений и глухостью сердечных тонов.

Неврологические симптомы билирубиновой интоксикации проявляются вначале в виде гипотонии и снижения выраженности физиологических рефлексов; дети становятся вялыми, сонливыми, плохо доступными. При последующем развитии болезни это состояние может смениться фазой с появлением гипертонуса в мышцах, разгибающих и приводящих конечности (экстензорный гипертонус), и судорогами в этих группах мышц, повышается внутричерепное давление, причем может появиться экзофтальм, ригидность мышц затылка, выбухание большого родничка.

Клиническая картина билирубиновой интоксикации с поражением подкорковых ядер мозга проявляется, кроме гипертонуса и судорог разгибательных мышц, характерным изменением глазодвигательных мышц: у детей может отмечаться симптом «заходящего солнца», «парез взора».

Наибольший риск развития ядерной желтухи имеется у детей с тяжелой формой гемолитической болезни в сочетании с недоношенностью и родовой травмой. В дальнейшем при отсутствии своевременного лечения, без удаления токсических продуктов гемолиза выявляются очаговые неврологические нарушения, мышечная дистония, гиперкинезы, токсическое повреждение слухового анализатора с понижением слуха. Для детей с билирубиновым поражением центральной нервной системы характерны нарушения развития движений: дети со значительным опозданием начинают удерживать голову (только к 6 мес), поздно сидеть (к 1 году), поздно ходить (к 2—3 годам). Наблюдается также и задержка психического развития.

Таким образом, нераспознанная или неправильно леченная гемолитическая болезнь новорожденного ведет к формированию у детей симптомов детского церебрального паралича, который наиболее часто развивается при сочетании гемолитической болезни с недоношенностью, родовой травмой и асфиксией.

Патоморфологические изменения при гемолитической болезни новорожденных (желтушной формы) характеризуются билирубиновой инфильтрацией подкорковых образований мозга, хвостатого и чечевице-

образного ядер, таламуса, зубчатого ядра, мозжечка, ядер продолговатого мозга (ядерная желтуха). В нервных клетках отмечаются набухание, перицеллюлярный отек, а в надкорковых образованиях и мозжечке обнаруживаются клетки-тени, свидетельствующие о деструкции ткани мозга.

Ввиду жизненно важной необходимости ранней диагностики и профилактики билирубиновой энцефалопатии следует определять неврологический статус, обращая особое внимание на наличие ригидности затылка, изменения мышечного тонуса, движения глазных яблок. Для нормализации деятельности центральной нервной системы большое значение имеет борьба с гипербилирубинемией и отеком мозга. Хороший эффект оказывают глутаминовая кислота (1% раствор 5 мл 3 раза в день внутрь) и витамины B_{12} — 100 мкг в инъекциях через день (10—15 раз). Улучшают процессы тканевого дыхания, в том числе тканей мозга, кокарбоксилаза и АТФ; с целью активации дезинтоксикационной функции печени эффективен кофермент витамина B_{12} кобамид в дозировке 250 мкг внутримышечно ежедневно (курс — 10 дней). Повышают дезинтоксикационные свойства печени осмотически активные вещества сорбит и ксилит, назначаемые внутрь по 1 г 4 раза в день. Карболен способствует выведению билирубина из кишечника. Предотвращают интоксикацию мозга вводимый внутривенно или внутримышечно оксибутират натрия по 50—100 мг/кг массы тела, фенобарбитал по 0,005 г 2 раза в день и дибазол по 0,002 г 2 раза в сутки (курс — 10 дней).

С целью устранения гипоксии мозга, улучшения сократительной функции миокарда, тканевого и внешнего дыхания после гемолитической болезни детям с 5—7-го дня жизни рекомендуется гипербарическая оксигенация. Сеансы проводят ежедневно по 30 мин, давление 0,2 ати. Количество сеансов гипербарической оксигенации: 5—6 до момента выписки детей.

Дети, перенесшие тяжелую гемолитическую болезнь, находятся в отделении новорожденных в течение 3—4 нед до исчезновения признаков заболевания. Учитывая сенсибилизацию детей, перенесших

гемолитическую болезнь, проведение профилактических прививок (в том числе БЦЖ) им противопоказано до возраста 1—2 лет.

Благодаря комплексному лечению гемолитической болезни удается не только сохранить жизнь ребенку, но и содействовать нормальному нервно-психическому развитию.

Сравнительное изучение клинических и лабораторных данных показало, что тяжелая форма гемолитической болезни чаще встречается у мальчиков. Так, из 40 детей, родившихся живыми с тяжелой формой заболевания, мальчиков было 24, девочек — 16. Из них выжили все 16 девочек и только 7 мальчиков.

Из числа всех больных детей были не совместимы с кровью матери по системе АВ0 только 47.

Частота совместимости крови ребенка с кровью матери по системе АВ0 у здоровых детей исключительно ниже, чем при тяжелой форме гемолитической болезни (табл. 36).

Как видно из таблицы, содержание билирубина в крови новорожденных возрастает, а содержание гемоглобина снижается по мере нарастания тяжести гемолитической болезни. Наиболее высокий уровень билирубина и наиболее низкая концентрация гемоглобина выявлены в группе детей с тяжелой формой гемолитической болезни; но полного параллелизма между этими двумя показателями в целом ряде случаев не отмечено. Это связано с тем, что большое количество билирубина выводится через плаценту в кровоток матери и обезвреживается ее печенью [Таболин В. А., 1964; Polacek, 1962, и др.]. Кроме того, желтуха имеет не только гемолитический характер; большую роль в ее происхождении играет нарушение функции печени.

Исход последней беременности у наблюдаемых женщин был более благоприятным по сравнению с анамнестическими данными.

Несомненный интерес представляет также сопоставление полученных данных с результатами, которые мы имели ранее. Несмотря на применение профилактического лечения и электрофизиологических методов исследования состояния плода в предыдущие

ТАБЛИЦА 36

Некоторые показатели у здоровых детей и новорожденных с гемолитической болезнью

Группа новорожденных	Пол		Оценка по шкале Апгар, баллов	Масса тела, г
	Девочки	Мальчики		
Здоровые	47	46	8,3	3290
Гемолитическая болезнь				
Легкая форма	67	53	8	3180
Средней тяжести	34	62	7,1	2950
Тяжелая форма	16	24	3	2875

Продолжение

Группа новорожденных	Рост, см	Частота совместимости крови ребенка с кровью матери по системе АВ0, г/л	Показатели пуповинной крови	
			Билирубин, мкмоль/л	Гемоглобин, г/л
Здоровые	50,4	77,5	34,2 (2) *	190
Гемолитическая болезнь				
Легкая форма	50	79	51,3 (3)	163
Средней тяжести	49,3	76	102,6 (6)	140
Тяжелая форма	47,3	96	171,0 (10)	75

* В скобках в мг%.

10 лет, нам удалось снизить летальность детей только до 23%. Внедрение в практику новых методов антенатальной диагностики гемолитической болезни и широкое применение лечебно-профилактических мероприятий при лечении женщин с резус-иммунизацией позволили снизить летальность детей от резус-конфликта почти в 6,9 раза по сравнению с анамнести-

ческими данными и почти в 2 раза по сравнению с результатами, полученными нами у аналогичного контингента больных в прошлые годы.

На основании проведенных наблюдений можно утверждать, что наиболее благоприятные исходы гемолитической болезни для ребенка имеют место при сроке родов в 36—38 нед. Из методов антенатальной профилактики резус-конфликта наиболее предпочтительным является пересадка лоскута кожи мужа.

При необходимости родоразрешения резус-конфликтной беременности до 35 нед следует учитывать функциональную незрелость ребенка, которая затрудняет проведение повторных операций заменного переливания крови.

Отдаленные результаты наблюдения за нервно-психическим развитием детей в возрасте от 2 до 6 лет указывают на возможность успешной профилактики и лечения даже тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных.

Отдаленные результаты развития детей, перенесших гемолитическую болезнь. Из детей, перенесших гемолитическую болезнь, мы имеем сведения о развитии 208; сведения о 34 детях взяты нами из писем родителей. Возраст наблюдаемых детей от 1 года до 10 лет.

Большинство детей (174) находились под диспансерным наблюдением Всесоюзного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ СССР.

Нервно-психическое и физическое развитие детей, перенесших легкую форму гемолитической болезни, происходило без существенных отклонений от нормы. У $^1/_4$ из них на первом году жизни имела место умеренная гипохромная анемия.

Среди последствий перенесенной гемолитической болезни новорожденных особое внимание педиатров, помимо билирубиновой энцефалопатии, занимает так называемая «поздняя анемия». Существуют различные объяснения механизма ее развития. Одни авторы считают, что возникновение анемии связано с влиянием иммунологического фактора при гетерогенной беременности вследствие несовместимости крови матери и плода по системе АВ0 и резус [Акуло-

ва К. Г., Бадюк Е. Е., 1977; Джанибахчева В. М., 1978]. Другие авторы объясняют анемию угнетающим влиянием больших доз введенной донорской крови и токсического влияния гипербилирубинемии [Тимошенко Л. В. и соавт., 1968].

По данным М. Л. Бабаевой (1973), Л. М. Султановой (1973) в развитии поздней анемии у детей, перенесших в период новорожденности гемолитическую болезнь, имеет значение неправильно проведенное лечение: недостаточные по числу и объему заменные переливания крови, а также малое количество донорских эритроцитов, которое должно возмещать дефицит эритроцитов ребенка с восполнением нормального показателя гематокрита до 55—60%.

По нашим данным, степень анемии как в периоде новорожденности, так и при отдаленном наблюдении зависела от тяжести гемолитической болезни, а также от степени недоношенности ребенка.

Таким образом, в возникновении анемии у детей, перенесших гемолитическую болезнь, играют роль факторы иммунологической несовместимости, зрелости системы эритропоэза, а также правильно избранная тактика лечения болезни, а в последующем — рациональный уход и вскармливание.

Склонность к возникновению анемии и рахита чаще имеет место у детей, рожденных раньше срока. Недоношенных детей было больше в группе с гемолитической болезнью средней тяжести. В этой группе преобладала поздняя нерезко выраженная анемия со снижением гемоглобина до 90—100 г/л. У ребенка С., который на первом году жизни перенес колиэнтерит и пневмонию, развилась выраженная гипохромная анемия со снижением уровня гемоглобина до 70 г/л. Лечение анемии проводили в условиях стационара.

Ранняя анемия на втором месяце жизни была отмечена у 3 из 23 детей с тяжелой формой гемолитической болезни, в связи с чем их пришлось госпитализировать и проводить переливание крови и терапию препаратами железа, а также витаминами B_6 и B_{12}.

Следует отметить подверженность респираторным заболеваниям детей, перенесших гемолитическую

болезнь. Чаще интеркуррентные респираторные заболевания имели место в группе детей с легкой и средней тяжестью гемолитической болезни, чем у детей, перенесших тяжелую форму болезни. Это, очевидно, объясняется тем, что дети после тяжелой формы гемолитической болезни новорожденных находились на индивидуальном обслуживании матери при тщательном домашнем уходе, исключающем контакты с больными детьми или взрослыми, т. е. отношение к ним было бережным и внимательным.

Двое из наблюдавшихся нами детей, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных средней тяжести, умерли от пневмонии, у одного диагностирована хроническая пневмония.

Склонность детей после гемолитической болезни к респираторно-вирусным заболеваниям связана со снижением у них иммунитета. Как показано М. Г. Вязсковой и Н. Г. Кудрявцевым (1973), содержание иммуноглобулинов A, M, G, а также лизоцима в сыворотке крови у детей с гемолитической болезнью значительно снижено.

В связи с низкой иммунологической реактивностью детям, перенесшим гемолитическую болезнь, не показано проведение профилактических прививок на первом году жизни. Проведение прививок мы рекомендовали на 2—3-й годы жизни при хороших показателях состояния здоровья, в частности, при отсутствии обострения экссудативного диатеза и нормальных показателях крови. Необходимым условием является срок, прошедший после респираторного заболевания. Он должен быть не менее 1 мес.

Особое внимание мы уделяли контролю за нервнопсихическим развитием детей. В периоде новорожденности ни у одного из 208 детей не было билирубиновой интоксикации мозга с проявлением симптомов, характерных для ядерной желтухи. Нервно-психическое развитие детей после гемолитической болезни новорожденных на первом году жизни происходило без грубых отклонений от возрастных показателей. Задержки психомоторного развития не наблюдалось. Развитие статических и моторных функций происходило нормально. Выявлены лишь функциональные особенности, характеризующие повышенную

возбудимость центральной нервной системы. Многие родители отмечали капризность, нервозность детей, их неуравновешенность. Однако психическое развитие (фиксация взгляда, игра с предметами) было правильным у большинства детей. Предречевое развитие (звуки гуления, крик, артикуляция) также происходило правильно. Развитие речи произошло без задержки у 80% детей. Концентрация внимания у большинства была достаточной. В раннем возрасте дети проявляли интерес к предметным и сюжетным играм, рисованию, слушанию музыки, чтению книг. Лишь у одного ребенка имелось снижение слуха.

Ни у одного из наблюдаемых детей не было симптомов церебрального паралича. Отсутствовали и симптомы гиперкинеза и хореоатетоза. Дети, достигшие 7-летнего возраста, своевременно начали обучение в школе.

Таким образом, ранняя диагностика гемолитической болезни новорожденных и вовремя проведенное комплексное лечение (включая операцию заменного переливания крови) позволили получить хорошие отдаленные результаты. Это убеждает нас в необходимости бороться за жизнь и здоровье детей, рожденных от матерей с явлениями резус-конфликта.

Следует подчеркнуть целесообразность и необходимость преемственности в работе акушера, ведущего антенатальное обследование плода, и педиатра, который немедленно обследует и лечит новорожденного, а также педиатра детской поликлиники, под наблюдение которого поступает ребенок, перенесший гемолитическую болезнь.

Дети, перенесшие гемолитическую болезнь, нуждаются в диспансерном наблюдении у педиатра, невропатолога и оториноларинголога, поскольку у них могут выявиться изменения в деятельности центральной нервной системы и нарушения слуха, а также развития речи.

В обменной карте каждого новорожденного, которая направляется в детскую поликлинику, следует указывать степень тяжести гемолитической болезни, характер проведенного лечения, интенсивность желтухи и билирубинемии, группу крови ребенка и матери, уровень гемоглобина при выписке.

7 Зак. 829

Дети, перенесшие гемолитическую болезнь, должны ежемесячно подвергаться диспансерному клиническому и гематологическому обследованию (с определением содержания ретикулоцитов в крови, которые характеризуют процессы регенерации эритроцитной системы).

Развитие анемии у детей, перенесших гемолитическую болезнь, можно предупредить путем рационального питания, а также путем назначения витаминов группы В и препаратов железа. Нарушения возбудимости центральной нервной системы и мышечного тонуса у детей необходимо вовремя корригировать путем назначения 1% раствора натрия бромида, настойки китайского лимонника и корня валерианы, а в некоторых случаях 0,002 г дибазола, 0,001 г мидокалма и 0,005 г фенобарбитала. Им показаны также лечебная гимнастика и массаж. Большинство детей, перенесших средней тяжести и тяжелую формы гемолитической болезни, нуждаются в индивидуальном уходе до возраста 2—3 лет.

Глава VI

ПРОФИЛАКТИКА РЕЗУС-СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЗУС-СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

В настоящее время установлено, что резус-сенсибилизация, которая развивается у некоторых резус-отрицательных женщин как следствие беременности плодом с резус-положительной кровью, может быть предотвращена введением антирезус-антител в ближайшие 72 ч после родов.

Впервые исследования по специфической профилактике резус-сенсибилизации начаты Clarke и соавт. в 1960—1961 гг. в Англии. Авторы исходили из наблюдения Levine (1943), показавшего, что у женщин, имеющих беременность плодом с группой крови, не совместимой с кровью матери по системе АВ0, сенсибилизация к резус-фактору возникает редко, так

как эритроциты плода, попавшие в материнский кровоток, быстро разрушаются соответствующими антителами (анти-А или анти-β) материнской крови. Аналогичные данные получены Clarke с соавт. (1958) при обследовании 91 семьи, имеющей детей с гемолитической болезнью. Авторы нашли, что почти все дети с гемолитической болезнью были совместимы с кровью матери по системе АВ0. Идея воспроизвести механизм защиты против иммунизации к резус-фактору по типу АВ0-несовместимости была претворена в 1960 г. Finn на резус-отрицательных мужчинах, добровольно принявших участие в эксперименте. Однако используя плазму, содержащую неполные антитела класса JgM, автор получил, казалось бы, удовлетворительные результаты только в начале эксперимента: у реципиентов, получивших плазму, наблюдалось быстрое разрушение введенных резус-положительных эритроцитов. Однако через несколько месяцев оказалось, что вместо профилактики резус-сенсибилизации наблюдается ее усиление, так как частота сенсибилизации в контрольной группе была меньше, чем у реципиентов, получивших иммуноглобулин анти-D. В дальнейшей экспериментальной работе были использованы неполные антирезус-антитела класса JgG. Finn, Clarke и др. убедительно показали, что под влиянием антирезус-антител происходит быстрое элиминирование эритроцитов, содержащих резус-антиген. Шести мужчинам с резус-отрицательной кровью вводили по 5 мл резус-положительной крови, меченной ^{51}Cr, и через полчаса после введения крови трем из них вводили по 10 мл плазмы, содержащей антирезус-антитела в титре 1 : 64. На 3-и и 14-е сутки у всех реципиентов изучали «выживаемость» введенных эритроцитов. Было установлено, что у лиц контрольной группы «выживаемость» эритроцитов была обычной, тогда как у лиц, получивших антитела, 50% донорских эритроцитов были разрушены к 3-му дню после их введения. Используя метод Jones и Silver для определения малого количества резус-положительных эритроцитов среди резус-отрицательных, авторы обнаружили, что сохранившиеся в кровотоке резус-положительные эритроциты находились в комплексах антиген — антитело. Исследователи полагали,

что можио ввести такую дозу аитител, которая обеспечит быстрое выведеиие всех резус-положительных эритроцитов и, таким образом, предотвратит развитие сенсибилизации к резус-фактору.

Одновремеиио и иезависимо от группы исследователей, работавших под руководством профессора Clarke, в США также проводили исследоваиия по предупреждеиию резус-сеисибилизации [Freda et al., 1964]. Американские исследователи исходили из наблюдеиий Smith, который еще в 1909 г. показал, что в присутствии пассивио введениых антител соответствующий аитиген ие вызывает иммуиизации. В 1961 г. американские исследователи получили специальный гипериммуииый аитирезус-γ-глобулин для виутримышечиых инъекций, который оказался более удобиым для введеиия и в высокой степени эффективиым средством для профилактики резус-сеисибилизации. После успешиых экспериментов во миогих центрах мира было иачато его клииическое примеиеиие, иаправлеииое иа профилактику резус-сеисибилизации у резус-отрицательиых жеищии.

Таким образом, была установлеиа возможиость предотвращеиия резус-иммуиизации путем введеиия аитирезус-аитител.

Механизм торможеиия иммуииого ответа пассивио вводимыми аитителами остается до иастоящего времеии предметом дискуссии. Имеются две осиовиые теории, объясияющие механизм иигибирующего действия аитител.

Согласио первой предполагаемый механизм подавлеиия резус-сеисибилизации связаи с тем, что введеииые аититела блокируют аитигеииые стороиы резус-положительиых эритроцитов и, таким образом, предотвращают их действие на антителообразующие субстаиции в ретикулоэидотелиальиой системе матери. Это предположеиие осиовано иа эксперимеитальиой работе Stern и соавт. (1961), которые показали, что резус-положительиые эритроциты в комплексе с иеполиыми аитирезус-аитителами ие вызывают активиой иммуиизации при введеиии их резус-отрицательиому реципиеиту. Согласио эксперимеитальиым даииым Walker и Siskind (1968) подавление иммуиизации пассивио введеииыми аитителами есть резуль-

тат связывания антигена циркулирующими антителами ввиду того что способность последних подавлять сенсибилизацию связана с их дозой и связывающей способностью.

Вторая гипотеза состоит в том, что избыток антител, введенных пассивно в организм, оказывает непосредственное ингибирующее действие на иммунокомпетентные клетки по типу нормального гомеостатического механизма контроля за продукцией антител [Uhr и Bauman, 1961; Freda et al., 1966]. Эта гипотеза основана на том факте, что эффективное подавление иммунного ответа может быть получено в течение первых 3—6 дней после введения антигена, когда процесс иммунизации уже «в ходу».

Удаление антигена может идти двумя путями: во-первых антитела могут вести к секвестрации и разрушению антигена в местах ретикулоэндотелиальной системы, где антитела не образуются. Возможно, что и в селезенке комплексы антиген — антитело разрушаются иным путем, чем антигены. Во-вторых, отвлечение антигена может наблюдаться после «процесса» фагоцитоза. Cohen (1967) показал, что небольшое количество антигена, соединенное с РНК в фагоците, переносится ими к антителопродуцирующим клеткам. Пассивно введенные антитела могут соединяться с этими небольшими частицами антигена в фагоците и предотвращать стимулирование ими продукции антител, однако сам процесс фагоцитоза не играет роли в отвлечении антигена, так как процесс сенсибилизации — явление строго специфическое. Доказательством этого предположения послужили работы Brody с соавт. (1967), которые показали, что если животным вводили два антигена на одной молекуле совместно с антителами против одного антигена, то у них вырабатывались антитела только против второго антигена. Очевидно, если бы процесс фагоцитоза всей молекулы играл большую роль в подавлении иммунизации, то выработки антител у животного не было бы к обоим антигенам. Pollack и соавт. (1968) также подтвердили, что реакция подавления иммунизации является строго специфической. В эксперименте с кроликами ими было обнаружено, что если животным с типом крови Hg (A — F —) вводят

эритроциты Hg(A + F +) вместе с антителами анти-Hg^A, то подавляется образование только анти-Hg^A, но не анти-Hg^F.

Механизм защитного действия AB0-несовместимости в процессе резус-сенсибилизации отличен от механизма действия пассивно введенных антирезус-антител, так как антитела, которыми этот ответ подавляется, имеют другую специфичность, чем те, продукцию которых они подавляют. Анти-А и анти-В антитела, как правило, вызывают внутрисосудистый лизис эритроцитов, в результате чего строма эритроцитов разрушается вдали от антителпродуцирующих клеток (возможно в печени). Schneider и Preisler (1965) показали, что лизированные эритроциты являются в меньшей степени антигенами, чем интактные клетки.

По мнению Clarke (1968), эффект подавления пассивно введенными антителами связан с выведением из кровотока матери резус-положительных эритроцитов плода, поэтому в зависимости от скорости их удаления можно подобрать необходимую для подавления сенсибилизации дозу антител. Mollison и Hughes-Jonsen (1967) придерживаются несколько иного взгляда. Они показали, что при введении 75 мкг иммуноглобулина анти-D наблюдалось полное удаление 1 мл резус-положительных эритроцитов из кровотока резус-отрицательного реципиента, но согласно закону действия масс примерно только 10% антигенных сторон эритроцитов было связано с антителами. Учитывая эти данные, трудно предположить, по мнению авторов, что пассивно введенные антитела действуют путем блокирования антигенных сторон эритроцитов. Более вероятно, что эритроциты либо их частицы, содержащие несколько сотен антигенных сторон, отвлекаются антителами от антителпродуцирующих клеток при условии, если блокировано не менее 10% антигенных сторон эритроцитов.

Среди европейского населения соотношение резус-отрицательная мать — резус-положительный плод наблюдается примерно при 10% родов. Как известно, резус-антиген в основном обнаруживается на эритроцитах, поэтому основным путем сенсибилизации матери резус-антигеном плода является трансплацен-

тарное кровотечение. Как показали многочисленные исследования, наиболее вероятным временем получения первичного стимула к резус-сенсибилизации у резус-отрицательных женщин является процесс родов.

Важно отметить, что доза иммуноглобулина антирезус, необходимая для подавления сенсибилизации, зависит от величины трансплацентарного кровотечения.

До настоящего времени наиболее распространенным методом выявления крови плода в крови матери является метод Kleihauer и соавт. (1957). Этот метод основан на том, что в крови плода примерно 90% эритроцитов содержит гемоглобин, который по своим свойствам отличается от гемоглобина эритроцитов взрослого. Фетальный гемоглобин (HbF) отличается большей устойчивостью к щелочам, чем гемоглобин взрослого (HbA). В мазках периферической крови матери, обработанных по методу Kleihauer — Betke эритроциты с HbA имеют вид теней, в то время как эритроциты с HbF окрашены в красный цвет.

Учет количества фетальной крови в крови матери основан на арифметическом расчете соотношения фетальных и материнских эритроцитов при условии, что масса крови матери и плода и содержание в их крови эритроцитов нормально [Cohen et al., 1964] (табл. 37).

ТАБЛИЦА 37

Классификация трансплацентарных кровотечений (*по Cohen et al., 1964*)

Соотношение фетальных эритроцитов и эритроцитов матери	Количество фетальной крови в мл	Классификация трансплацентарного кровотечения
1 : 1000 000	0,004	Минимальное
1 : 100 000	0,04	Легкое
1 : 10 000	0,4	Среднее
1 : 1 000	4,0	
1 : 100	40,0	Массивное
2 : 100	80,0	

Этот расчет является весьма приблизительным, так как фетальные эритроциты могли поступать в

материнский кровоток в течение длительного времени, а к моменту взятия крови могли быть разрушены. Для более точного расчета необходимо знать не только соотношение эритроцитов в крови матери, но и процент эритроцитов с HbF у новорожденного. Следует также учитывать, что в крови матери, наряду с эритроцитами плода, могут быть ее собственные эритроциты, содержащие HbF. Поэтому метод исследования Kleihauer — Betke не всегда дает четкое представление о величине трансплацентарного кровотечения. Примерно у 85% женщин после родов соотношение плодовых эритроцитов к материнским менее 1 : 20 000; на этом уровне определить величину трансплацентарного кровотечения очень трудно. Учитывая эти данные, во многих центрах по профилактике резус-сенсибилизации не проводят рутинного исследования крови по методу Kleihauer, так как многочисленными исследованиями установлено, что величина трансплацентарного кровотечения, как правило, не превышает 0,25 — 1 мл крови.

В настоящее время по рекомендации Всемирной организации здравоохранения стандартной дозой принято считать количество антител, 200—300 мкг которых достаточно для подавления сенсибилизации к резус-фактору у резус-отрицательной женщины при проникновении в ее кровоток 10 мл резус-положительных эритроцитов плода (примерно 20 мл крови).

Частота трансплацентарных кровотечений, по объему превышающих 10 мл, встречается чрезвычайно редко (2—3 : 1000 родов). По данным Bowman (1971), она наблюдается в 0,32% родов.

Knox (1968) убедительно показал, что величина трансплацентарного кровотечения и частота сенсибилизации зависят во многом от акушерской ситуации и тактики. Так, при токсикозах беременных, после операции кесарева сечения, после родов в тазовом предлежании частота и объем трансплацентарных кровотечений намного увеличиваются. По данным Huntingford (1967), та же картина наблюдается при ручном отделении плаценты, наружном и внутреннем повороте плода, амниоцентезе. По мнению Clarke (1969), при проведении профилактики резус-сенсибилизации акушерская ситуация должна приниматься во вни-

мание. При отсутствии осложнений во время беременности и родов может быть использована стандартная доза иммуноглобулина антирезус без дополнительного специального обследования. При наличии каких-либо осложнений необходимо исследование крови по методу Kleihauer для выявления величины трансплацентарного кровотечения. Если стандартная доза является недостаточной, необходимо дополнительно вводить иммуноглобулин антирезус из расчета 25 мкг на 1 мл плодовой крови.

Возможно, что и меньшие дозы иммуноглобулина антирезус оказывают десенсибилизирующий эффект. Однако, учитывая трудности в определении трансплацентарного кровотечения, целесообразно вводить заведомо бо́льшие дозы, так как введение малых доз препарата может вызвать явления, противоположные ожидаемым результатам. Так, в экспериментальной работе Cohen и Allton (1962) убедительно показано усиление иммунизации при введении комплексов антиген — антитело при избытке антигена. Pollack и соавт. (1968) наблюдали усиление сенсибилизации у мужчин-реципиентов при введении им вместе с 5 мл резус-положительной крови 10 мкг антител класса IgG (7S).

Несмотря на теоретические неясности и практические трудности в вопросе специфической иммунопрофилактики резус-сенсибилизации, этот метод завоевывает широкое признание и в настоящее время применяется во многих странах мира. По сводным данным Clarke (1969), из 4133 женщин, получивших для профилактики сенсибилизации иммуноглобулин антирезус, сенсибилизация развилась у 19 (0,45%). В контрольной группе из 3390 женщин сенсибилизация наступила у 220 (6,5%). Из 297 женщин, которые после применения иммуноглобулина антирезус, родили второго резус-положительного ребенка, сенсибилизация выявлена у 2 (0,6%); в контрольной группе из 533 женщин — у 50 (9,3%). По данным Bowman (1971), в Канаде из 1031 женщины, получавшей по 300 мкг иммуноглобулина анти-D, после родов сенсибилизации не было ни у одной, в контрольной группе сенсибилизация выявлена у 7,2% женщин. По данным Davey (1971), в Австралии до 1970 г. было

введено 37120 доз иммуноглобулина анти-D. Спустя 6 мес после родов было обследовано 3903 женщины. Частота сенсибилизации, включая последующие роды у 174 женщин, составила 2,74%; в контрольной группе она равнялась 16%. В связи с большим процентом неудач стандартная доза иммуноглобулина анти-D была увеличена с 200 до 250 мкг. По данным Deicher и Börner (1971), в Федеративной Республике Германии из 722 женщин, получавших внутривенно 200 мкг иммуноглобулина антирезус, сенсибилизации не было ни у одной; из числа этих женщин 20 родили повторно.

В другой серии исследований из 3069 женщин, получавших этот же препарат, сенсибилизация наступила только у одной.

По данным Hollan (1971), в Венгерской Народной Республике профилактика резус-сенсибилизации проводится всем резус-отрицательным первородящим женщинам. Вводят 300 мкг иммуноглобулина анти-D. Из 1146 женщин, получавших препарат, через 6 мес после родов обследовано 420. Сенсибилизация выявлена только у двух повторнородящих женщин с многоплодной беременностью. По данным З. Ф. Васильевой (1972), из 200 женщин, получивших 180—200 мкг иммуноглобулина антирезус, сенсибилизации не выявлено ни у одной; в контрольной группе было сенсибилизировано 8% женщин. По мнению автора, антирезус иммуноглобулин предупреждает не только развитие резус-сенсибилизации, но и сенсибилизации к лейкоцитарным изоантигенам.

Многочисленные клинические исследования показали, что при проведении иммунопрофилактики частота сенсибилизации резус-отрицательных женщин составляет менее 0,5%, вместе с последующей беременностью резус-положительным плодом — 1—2%. Без проведения профилактики сенсибилизация развивается у 8,5% женщин после первых родов, у 8,5% — после вторых родов, т. е. в 17% случаев.

Большинство исследователей полагают, что неудачи профилактики резус-сенсибилизации могут быть связаны: во-первых, с недостаточной дозой вводимого препарата при больших трансплацентарных кровотечениях, во-вторых, с запоздалым введением иммуноглобулина.

В связи с последней причиной неудач Zipursky и Israels (1967), Bowman (1971) изучили возможность введения иммуноглобулина анти-D в III триместре беременности женщинам, имеющим большое количество фетальных эритроцитов в крови. Они вводили 300 мкг иммуноглобулина анти-D в 28 и 34 нед беременности, а затем после родов в случае рождения резус-положительного ребенка. По данным авторов, введение иммуноглобулина анти-D во время беременности не ухудшало состояния плода, хотя некоторые дети рождались с положительной реакцией Кумбса.

Антенатальная профилактика резус-сенсибилизации в настоящее время имеет много противников и находится в стадии экспериментальной разработки.

По мнению Ascari (1971), дородовое применение иммуноглобулина анти-D является нецелесообразным, так как примерно 25—40% резус-отрицательных женщин рожает резус-отрицательных детей. Кроме того, если резус-положительный ребенок рожден резус-отрицательной матерью, получавшей иммуноглобулин анти-D и имеет положительный тест Кумбса, то при недостаточно правильной оценке его состояния это может маскировать наличие у ребенка гемолитической болезни, возникающей вследствие несовместимости по другим антигенным факторам крови. По мнению Deicher и Börner (1971), послеродовое применение препарата анти-D дает прекрасные результаты при назначении достаточной дозы иммуноглобулина анти-D. Аналогичной точки зрения придерживаются большинство авторов.

В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос о необходимости введения иммуноглобулина антирезус всем резус-отрицательным женщинам после искусственного и самопроизвольного аборта при любом сроке беременности. Как показали исследования Л. С. Волковой (1967), Murray и соавт. (1970) и др., прерывание беременности вызывает сенсибилизацию к резус-фактору примерно у 3—4% женщин. Поэтому там, где нельзя избежать прерывания беременности (особенно первой у молодых женщин), проведение программы профилактики резус-сенсибилизации должно включать применение иммуноглобулина антирезус после аборта.

Большинство применяемых в настоящее время препаратов иммуноглобулина анти-D предназначены для внутримышечного введения. Иммуноглобулин антирезус рекомендуется вводить не позднее 72 ч после родов.

Каких-либо серьезных осложнений после введения препарата не отмечено, даже при многократном его применении. Описаны такие осложнения, как появление уртикарной сыпи [Davey, 1971), болезненность в месте введения препарата [Bowman, 1971; Hollan, 1971].

Мы сознательно уделили столь большое внимание изложению материалов, касающихся практического решения проблемы иммунопрофилактики резус-сенсибилизации женщин. Только с учетом деталей опыта работы, проведенной в этой области другими авторами, возможно приступить к разработке собственной программы исследований.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ КРОВЬЮ И С ОТСУТСТВИЕМ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

С 1968 по 1974 г. под нашим наблюдением находилось 1200 резус-отрицательных женщин без явлений сенсибилизации. Из них 378 (31,5%) были повторнородящими. Они исключены из группы, получавшей иммуноглобулин антирезус, но оставлены под наблюдением для выяснения частоты сенсибилизации после вторых родов (III контрольная группа). Таким образом, детальному обследованию подлежали 822 женщины, из них 516 (49%) первобеременных и 306 (25,5%) — повторнобеременных первородящих. Из повторнобеременных женщин в группу для проведения профилактики отбирали женщин с осложненным течением беременности, родов и отягощенным анамнезом.

Для выявления среди резус-отрицательных женщин лиц с повышенным риском возможной сенсибилизации к резус-фактору проводилось обследование по следующей схеме: определение резус-принадлежности мужа, определение группы крови супругов; исследование крови на антирезус антитела сразу по-

сле родов и в динамике; исследование крови по методу Kleihauer, в основном у женщин с осложненным течением беременности и родов; иммунологическая реакция Балика — Умбрумянц. После рождения ребенка определяли его группу крови и резус-принадлежность.

Для проведения профилактики и в контрольную группу отбирали женщин, у которых были основания предполагать возможность развития сенсибилизации. К ним относились резус-отрицательные первородящие женщины, родившие детей с резус-положительной кровью, совместимой по системе АВ0.

Из 822 первородящих женщин 293 (35,6%) родили резус-отрицательных детей; они были исключены из наблюдения.

Из 529 женщин, родивших резус-положительных детей, 125 (23,7%) были не совместимы с кровью ребенка по системе АВ0. Они также исключены из группы женщин, подлежащих профилактике, за исключением 18 родильниц, у которых было осложненное течение беременности и родов. Таким образом, 107 резус-отрицательных женщин, родивших детей с резус-положительной АВ0-несовместимой кровью были оставлены под наблюдением в качестве II контрольной группы для определения частоты развития сенсибилизации без применения иммуноглобулина.

В результате обследования из всех поступивших женщин было отобрано 404 с резус-отрицательной кровью, родивших детей с резус-положительной кровью, совместимой по системе АВ0 и 18 с резус-положительной кровью, не совместимой по системе АВ0. Из них 302 женщины составили основную группу, которая получала иммуноглобулин антирезус для профилактики сенсибилизации, и 120 женщин составили I контрольную группу. В нее вошли женщины, отказавшиеся от введения препарата.

Экстрагенитальные заболевания — сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринной системы и др. выявлены у 48 женщин, из них у 30 основной и 18 — контрольной группы.

Осложнения беременности (угроза прерывания, поздние токсикозы и др.) наблюдались у 152 (36%) женщин. Такая большая частота осложнений

беременности лишний раз подчеркивает, что женщины с резус-отрицательной кровью даже без явлений сенсибилизации представляют собой группу повышенного риска перинатальной патологии и требуют особого внимания акушера.

Из 422 женщин у 416 (98,6%) роды начались самопроизвольно, у 6 проводилось родовозбуждение. Преждевременные роды были у 14 женщин, из них у 10 в основной и у 4 — в контрольной группе. У 3 женщин основной группы были роды двойней. Родили детей с признаками переношенности 13 (3,08%) женщин. У остальных роды были своевременными.

У 177 (58,6%) женщин основной и у 70 (58,3%) — контрольной группы роды протекали без осложнений. Характер осложнений родов и оперативных вмешательств у остальных женщин представлен в табл. 38.

ТАБЛИЦА 38

Осложнения родов и характер оперативных вмешательств

Виды осложнений и оперативных вмешательств	Основная группа		Контрольная группа	
	Число	% к числу родов	Число	% к числу родов
Преждевременное излитие околоплодных вод	66	21,8	26	21,6
Слабость родовой деятельности	26	8,6	10	8,3
Кровотечения в последовом и раннем последовом периодах	12	4,0	5	4,1
Нарушение целости плаценты	9	2,9	3	2,5
Оперативные вмешательства		9,9		
Кесарево сечение	2		—	
Вакуум-экстракция плода	4		—	
Акушерские щипцы	2		—	
Кожно-головные щипцы	1		—	
Ручное обследование полости матки	21		8	
Пособие при тазовом предлежании	12	3,9	4	3,3

Как видно, существенных различий в частоте осложнений в представленных группах не было.

В основной группе родилось 155 (50,8%) мальчиков и 150 (49,1%) девочек, в контрольной группе соответственно 62 (51,6%) и 58 (48,9%). Данные о массе тела и состоянии новорожденных представлены в таблице 39.

ТАБЛИЦА 39

Масса тела и состояние новорожденных

Масса тела и состояние детей	Основная группа		Контрольная группа	
	Число наблюдений	%	Число наблюдений	%
Масса тела:				
До 2000 г	6	2,0	—	—
2001—2500 г	6	2,0	3	2,5
2501—3000 г	45	14,7	17	14,1
3001—3500 г	158	51,8	62	51,7
3501—4000 г	78	25,6	32	26,7
Более 4001 г	12	3,9	6	5,0
Оценка состояния по шкале Апгар:				
7—10 баллов	280	91,81	114	95,0
5—6 »	12	3,93	4	3,3
0—4 балла	9	2,95	2	1,7
Умерло	4	1,31	—	—

Как видно из таблицы, у женщин основной группы состояние детей было более тяжелым, чем в контрольной, т. е. возможность развития у них резус-сенсибилизации было несколько большей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИРЕЗУС ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Для профилактики резус-сенсибилизации 302 женщины получили антирезус иммуноглобулин в первые 48 ч после родов (табл. 40).

Перед введением препарата ни у одной из женщин антител в крови не выявлено.

Исследование крови по методу Kleihauer — Betke проведено у 50 женщин, в основном при осложненном

ТАБЛИЦА 40

Серии и дозы примененных препаратов

Серии иммуноглобулина антирезус	Объем препарата, мл	Доза иммуноглобулина анти-D мкг	Число женщин
Иммуноглобулин антирезус серия 4	5	Не стандартизирован	35
Иммуноглобулин антирезус серия 8	2		20
Полиглобулин антирезус	5×2	Не стандартизирован	22
Иммуноглобулин антирезус серия 13	3	200	20
Иммуноглобулин антирезус серия 14	1	275	25
Партобулин (Австрия)	1	275	180
Всего			302

течении беременности и родов, из них у 40 — в основной группе, у 10 — в контрольной. У 3 женщин основной группы в крови обнаружено значительное количество фетальных эритроцитов, у 10 женщин — единичные эритроциты.

Из 50 женщин у 28 иммунологическая реакция Балика — Умбрумянц была положительной, из них у 10 фетальные эритроциты были единичными, у 15 они отсутствовали; у 2 женщин содержание фетальных эритроцитов было в соотношении к взрослым 1 : 20000 и у 1 — 1 : 13.

Таким образом, иммунологическая реакция выявления резус-положительных эритроцитов плода в крови матери оказалась более чувствительной, чем метод Kleihauer. Однако эта реакция не дает возможности определить величину трансплацентарного кровотечения.

У большинства женщин осложнений после введения иммуноглобулина антирезус не было. Примерно у $^1/_3$ родильниц после введения некоторых серий иммуноглобулина отмечалась местная болезненность, и длительное время держалась инфильтрация в месте введения препарата. Очевидно, это было связано с

большим объемом введенного иммуноглобулина и повышенным содержанием альбумина.

К сожалению не все отечественные препараты стандартизированы в мкг. Это затрудняет расчет необходимого количества препарата при больших трансплацентарных кровотечениях и затрудняет проведение сравнительного изучения различных серий иммуноглобулина антирезус.

После введения иммуноглобулина женщины находились под наблюдением в течение одного года. Исследование крови на антитела проводили на 2-е сутки после введения препарата, на 7—8-е сутки после родов, а затем через 6—9 мес после родов. Аналогичные исследования проведены и в контрольной группе.

У большинства женщин, получавших иммуноглобулин антирезус, на 2-е сутки после введения препарата в крови при исследовании ее энзимобработанными эритроцитами определены следы антител в неразведенной сыворотке или титр антител не превышал 1:1 — 1:2. При отсутствии следов антител вводили повторную дозу препарата. Как правило, срок жизни пассивно введенных антител не превышал 6 мес.

При исследовании на 7—8-е сутки после родов у большинства женщин, а у 16 — через месяц после родов пассивно введенных антител в крови не обнаружено. Применение препарата считали успешным, если через 6—9 мес после родов в крови не находили антирезус антител. Результаты применения иммуноглобулина антирезус для профилактики резус-сенсибилизации представлены в табл. 41.

Как видно из таблицы, применение иммуноглобулина антирезус оказалось безуспешным только у 2 женщин.

Г-ва, 26 лет. Данная беременность первая, группа крови A(II); муж — группа крови A(II), кровь резус-положительная. Беременность протекала с явлениями угрожающего выкидыша в первой половине; вторая половина беременности протекала без осложнений. Роды самостоятельные. При рождении состояние удовлетворительное, масса 3050 г, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Кожные покровы бледные. Ребенок A(II) группы крови, резус-положительный. Содержание гемоглобина в крови 120 г/л (12,0 г%), билирубина 17,1 мкмоль/л (1,0 мг%). Реак-

ТАБЛИЦА 41

Результаты применения иммуноглобулина анти-резус для профилактики резус-сенсибилизации и частота сенсибилизации

Группа наблюдений	Число наблюдений	Не иммунизированы		Иммунизированы	
		Число	%	Число	%
Основная группа	302	300	99,34	2	0,66
Контрольная группа (I)	120	111	92,5	9	7,5
Первородящие женщины с резус-отрицательной кровью, родившие детей с резус-положительной, AB0-несовместимой кровью (II контрольная)	107	103	96,3	4	3,7
Повторнородящие несенсибилизированные женщины, родившие детей с резус-положительной кровью (III контрольная)	246	230	93,4	16	6,6

ция Кумбса отрицательная, признаков гемолитической болезни нет. В крови ребенка много ретикулоцитов и эритробластов.

Заподозрено трансплацентарное кровотечение. При исследовании мазка крови по методу Kleihauer обнаружено большое количество фетальных эритроцитов, которые находились в соотношении ко взрослым 1:13, иммунологическая реакция резко положительная. Расчеты показали, что в крови матери находится около 300 мл плодовой крови.

Введено 2 дозы иммуноглобулина антирезус серии 4 (10 мл). Через 1 сутки фетальные эритроциты оставались в соотношении 1:16, введено еще две дозы иммуноглобулина серии 4. Через двое суток после родов соотношение фетальных эритроцитов 1:116, в крови матери выявлены полные антитела в титре 1:2. Констатировано развитие активной сенсибилизации к резус-фактору в результате большого трансплацентарного кровотечения.

От первичного стимула до выявления антител в системе резус-фактора обычно проходит не менее 3—4 нед. Выявление антител на 2-е сутки после родов, возможно, связано с тем, что процесс иммунизации начался задолго до родов, но в момент родов антитела не выявлялись. Нельзя исключить, что быстрое появление антител в наблюдаемом случае связано с усилением сенсибилизации ввиду введения недостаточной дозы антител.

Ш-на, 24 лет, группа крови B(III); муж — группа крови B(III), кровь резус-положительная. Данная беременность первая, протекала без осложнений. Роды своевременные, без осложнений.

Ребенок родился в удовлетворительном состоянии, масса тела 2750 г, рост 48 см, оценка состояния по шкале Апгар 7 баллов, группа крови B(III), резус-положительная. При исследовании крови матери по методу Kleihauer фетальных эритроцитов не обнаружено. Введена одна доза партобулина. На 2-е и 8-е сутки после родов антител не обнаружено. При исследовании через 6 мес после родов выявлено наличие антител в титре 1:2.

В данном наблюдении сенсибилизация, очевидно, также наступила еще до родов, но не было выхода антител, либо применяемые нами методы не позволили их выявить. Возможно, что в данном случае наличие сенсибилизации объясняет причину невыявления фетальных эритроцитов в материнской крови.

Аналогичные наблюдения описаны многими исследователями. Так, по данным Woodrow и Donohoe (1968), неудачная профилактика в большинстве случаев наблюдалась у женщин, у которых не обнаруживали фетальных эритроцитов в крови в момент родов и сенсибилизация была еще в той стадии, когда антитела не выявляются.

В контрольной группе сенсибилизация через 6—9 мес после родов обнаружена у 9 женщин (7,5%). Интересные данные получены при обследовании через 6 мес женщин, родивших детей с резус-положительной кровью, не совместимой по системе AB0. Частота сенсибилизации составила у них 3,7%, что в два раза меньше, чем при рождении ребенка с резус-положительной кровью, совместимой по системе AB0. Однако риск сенсибилизации этих женщин все-таки велик. Поэтому при достаточном количестве препарата целесообразно проводить профилактику сенсибилизации всем резус-отрицательным женщинам вне зависимости от группы крови рожденного ими ребенка.

Сенсибилизация к резус-фактору через 6—9 мес после родов выявлена у 6,8% повторнородящих женщин, т. е. несколько ниже, чем у первородящих. Это связано, очевидно, с тем, что в эту группу вошли женщины, родившие детей с совместимой и не совместимой по системе AB0 кровью. Однако риск сенсибилизации после повторных родов остается так же велик как и после первых родов. Мы полагаем, что повторнородящим женщинам в молодом возрасте с целью профилактики резус-сенсибилизации также целесообразно введение иммуноглобулина после родов.

Подводя итоги проведенной работы по профилактике резус-сенсибилизации, мы считаем необходимым высказать ряд практических рекомендаций.

В родильном доме целесообразно организовать службу по регистрации и учету всех резус-отрицательных женщин, поступивших на роды. Задачами службы являются учет проведенных исследований у резус-отрицательных женщин, отбор лиц с наибольшим риском сенсибилизации, ведение учета женщин, получивших иммуноглобулин.

Во время родов у женщины с резус-отрицательной кровью в родильном отделении целесообразно организовать сбор крови из пуповины для определения резус-принадлежности и группы крови плода, из вены матери — для определения антител.

Если в родильном доме нельзя организовать исследование крови по методу Kleihauer (отсутствует специализированная лаборатория), то нужно помнить о том, что трансплацентарное кровотечение более 10 мл чаще наблюдается после осложненных родов и различных оперативных вмешательств (ручное отделение последа, кесарево сечение, роды в тазовом предлежании), в этом случае целесообразно вводить двойную дозу иммуноглобулина антирезус.

Величину трансплацентарного кровотечения можно определить косвенным путем: 1) падение содержания гемоглобина в крови пуповины ниже 150 г/л при отсутствии признаков гемолитической болезни является подозрительным на наличие большого трансплацентарного кровотечения; 2) при исследовании крови через 1—2 дня после введения достаточной дозы иммуноглобулина антирезус в крови должны определяться хотя бы следы антител, особенно при исследовании энзимобработанными эритроцитами. Отсутствие антител свидетельствует о недостаточной дозе иммуноглобулина.

В последнем случае, если нет возможности провести исследование крови по методу Kleihauer, целесообразно ввести повторную дозу.

В обменной карте необходимо сделать отметку о введении иммуноглобулина антирезус и о необходимости исследования крови на антитела через 6 мес после родов.

Женщина должна знать, что действие препарата временное, поэтому искусственное прерывание следующей беременности может привести к сенсибилизации к резус-фактору.

Важным является примерный расчет количества доз иммуноглобулина для родовспомогательного учреждения. Принимая во внимание данные литературы, можно считать, что из 1000 рожающих женщин 170 будут резус-отрицательными. Из них у 100 женщин ребенок будет с резус-положительной кровью (частота гена Д-0,59). Следовательно, на 1000 родов необходимо 100 доз препарата, если его вводить всем женщинам с резус-отрицательной кровью, родившим детей с резус-положительной кровью. Если ограничиться проведением профилактики только при рождении детей с резус-положительной, совместимой по системе АВ0 кровью, то потребуется 80 доз препарата (частота совместимых по системе АВ0 групп — 0,8).

Таким образом, проведенные исследования по применению иммуноглобулина антирезус показали, что этот метод профилактики резус-сенсибилизации обладает высокой эффективностью. Его повсеместное внедрение в практику работы родовспомогательных учреждений чрезвычайно перспективно для ликвидации одного из тяжелейших заболеваний новорожденных — гемолитической болезни иммунной природы.

Список литературы

Айнаджан Э. К. Белково-липопротеидная картина крови у новорожденных детей и их матерей при физиологической и недоношенной беременности и при некоторых патологических состояниях. — Журн. экспер. и клин. мед., 1974, № 3, с. 55—60.

Акулова К. Г., Бадюк Е. Е. Значение иммунологического фактора в развитии анемии у новорожденных с гемолитической болезнью. — Вопр. охр. мат. и дет., 1977, № 6, с. 64.

Бабаева М. Л. Динамика билирубина, гемоглобина и эритроцитов в крови новорожденных детей с гемолитической болезнью. — В кн.: Сборник трудов науч.-практ. конф. НИИ педиатр. и детской хирургии. М., 1973, с. 101—103.

Бакшт Г. А., Дробышева Н. С. Соотношение Rh^+ и Rh^- факторов в крови матери и новорожденного. — Сов. мед., 1961, № 8, с. 14—16.

Васильева З. Ф. Антигенно-несовместимая беременность и методы защиты плода и новорожденного при иммунологическом конфликте. Автореф. дисс. докт. Л., 1972.

Волкова Л. С. Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода. М., 1970.

Волкова Л. С. Иммунобиологические взаимосвязи организма матери и плода. — В кн.: Теоретические и практические аспекты иммунологии беременности. М., 1973, с. 28—43.

Въяскова М. Г., Кудрявцев Н. Г. Состояние неспецифической иммунологической реактивности новорожденных, страдающих гемолитической болезнью. — В кн.: Материалы симпозиума «Гемолитическая болезнь и желтуха новорожденных». Иваново, 1973, с. 54—55.

Гречень А. И., Тхоревская В. Ф. Влияние билирубина на эффективность заменных гемотрансфузий при гемолитической болезни новорожденных. — В кн.: Педиатрия. Киев, 1972. В. 3, с. 1976—1978.

Грищенко И. И., Шилейко В. А. Изоиммунизация к резус-фактору у беременных. Киев, 1971.

Грищенко И. И., Шилейко В. А. Взаимоотношения организмов матери и плода в условиях несовместимости их по резус-фактору М., 1972.

Говалло В. И Некоторые вопросы теоретического и прикладного значения исследований в области иммунологии репродукции. — В кн.: Современные проблемы иммунологической репродукции. Новосибирск, 1977, с. 106—108.

Джанибахчева В. М., Квезерели-Коладзе А. Н. Влияние изосерологических взаимоотношений крови матери и ребенка по системе АВО и резус-фактору иа кинетику эритроцитов новорожденных. — Акуш. и гин., 1977, № 10, с. 36—40.
Добронравов А. В. Ферментативные тесты в ранней диагностике и изучении патогенеза гемолитической болезни. — В кн. Материалы симпозиума «Гемолитическая болезнь и желтухи новорожденных». Иваново, 1973, с. 59—60.
Егорова И. А., Аксенова Н. М. Динамика свободных аминокислот в сыворотке крови новорожденных детей с гемолитической болезнью. — Вопр. охр. мат. и дет., 1972, № 1, с. 87—88.
Елизарова И. П, Кудрявцев Н. Г. Применение резус-положительной крови при лечении гемолитической болезни новорожденных. — В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. М., 1967. Ч. 2, с. 18—19.
Елизарова И П., Кудрявцев Н. Г. Комплексное лечение гемолитической болезни новорожденных. — Акуш. и гин., 1975, № 2, с. 52.
Иванов И. П., Демидов В. Н., Фукс М. А. Некоторые аспекты применения ультразвукового сканирования в акушерской клинике. — В кн.: Плод и новорожденный (вопросы перинатальной охраны). М., 1974, с. 87—92.
Константинова Т. А., Серова Т. А. Влияние концентрации и времени появления противорезусных антител в крови матери на частоту и тяжесть гемолитической болезни плода и новорожденного. — Акуш. и гин., 1971, № 10, с. 23—26.
Косяков П. Н. Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. М., 1974.
Лапидус М. Р., Стецко М. Н. Особенности сердечно-сосудистой системы у новорожденных при гемолитической болезни. — Вопр. охр. мат. и дет., 1973, № 11, с. 82—83.
Лушникова З. А. Гемодинамические нарушения и их коррекция у новорожденных с гемолитической болезнью. Автореф. дисс. канд. М., 1978.
Мордухович А. С. Беременность и роды при изоиммунизации. — Ташкент, 1972.
Мясникова И. Г., Копп В. Д., Лушникова З. А. Объем циркулирующей крови у новорожденных с гемолитической болезнью до и после заменного переливания крови. — Акуш. и гин., 1975, № 11, с. 30.
Орлова В. Г., Бархатова Т. П., Германенко О. И. Особенности секреции стероидных гормонов у беременных с нарушенной функцией надпочечников. — Акуш. и гин., 1973, № 9, с. 40.
Особенности углеводного и липидного обмена у детей периода новорожденности /Авт. Ю. А. Барышков, Е. А. Кази Ахметов, Е. К. Кургашева, З. Н. Фомина. — В кн.: Вопросы физиологии и патологии обмена веществ в детском возрасте. М., 1970, с. 57—62.
Петров Р. В. Введение в неинфекционную иммунологию. — Новосибирск, 1968.
Петров Р. В., Чередеев А. Н., Горохов А. А. Новые подходы к проблеме иммунодепрессии: предотвращение взаимодействия лимфоцитов при развитии иммунного ответа. — В кн.: Трансплантация органов и тканей. Рига, 1972, с. 110.

Персианинов Л. С. Эффективность обменных переливаний крови при лечениии гемолитической болезни новорожденных.—Пробл. гематол. н перелив. крови, 1964, № 5, с. 19—24.
Персианинов Л. С. Акушерский семинар. Ташкент, 1973, с. 2.
Персианинов Л. С., Сидельникова В. М. Исследование дыхательной функции и кислотно-щелочного равновесия крови плода при резус-конфликте. — Акуш. и гин., 1967, № 1, с. 3—7.
Персианинов Л. С., Сидельникова В. М. Диагностика и антенатальная профилактика гемолитической болезни новорожденных у резус-сенсибилизированных женщин. — Акуш. и гин., 1971. № 8, с. 3—8.
Персианинов Л. С.,Елизарова И. П., Кудрявцев Н. Г. Применение резус-положительной крови для заменного переливания крови при лечении гемолитической болезни новорожденных. — Акуш. и гин., 1972, № 3, с. 28—32.
Персианинов Л. С., Сидельникова В. М. Профилактика резус-сенсибилизации и лечение гемолитической болезни в антенатальном периоде. — В кн.: Теоретические и практические аспекты иммунологии беременности. М., 1973, с. 96—111.
Пискунова Т. М. Серологическая характеристика группового фактора D^u и его клиническое значение. — В кн.: Вопросы изосерологии и иммуногематологии. Л., 1972, с. 24—27.
Полякова Г. П. Гемолитическая болезнь новорожденных при сенсибилизации матерей переливанием крови. — Акуш. и гин., 1957, № 3, с. 9—13.
Полякова Г. П., Пунченок Н. А. Показания к лечению гемолитической болезни новорожденных заменным переливанием крови и исходы лечения (ближайшие и отдаленные). — В кн.: Материалы симпозиума «Гемолитическая болезнь и желтухи новорожденных». Иваново, 1973, с. 160—162.
Пунченок Н. А., Соловьева Т. Г. Лечение гемолитической болезни новорожденных обменным переливанием резус-положительной крови. — Вопр. охр. мат. и дет., 1966, № 7, с. 18—23.
Пунченок Н А. Значение билирубинсвязывающих свойств белков для прогноза гемолитической болезни новорожденных. — Вопр. охр. мат. и дет., 1975, № 8, с. 15—18.
Розина И. В., Шуваева Б. А., Иванов Л. В. Развитие детей, родившихся от изосенсибилизированных матерей, получавших в период беременности гамма-глобулин. — В кн.: Вопросы изосерологии и иммуногематологии. Л., 1972, с. 79—81.
Садаускас В. М., Свигрис А. Ю., Балютавичене Д. А. Трансабдоминальный амиоцентез и исследование оптической плотности околоплодных вод в антенатальной диагностике иммуноконфликтной беременности. — В кн.: Теоретические и практические аспекты иммунологии беременности. М., 1973, с. 75—90.
Садыков Б. Г., Богоявленский В. Ф., Никонова Л. В. Динамика микроциркуляции у беременных и новорожденных при резус-конфликте. — Акуш. и гин., 1975, № 2, с. 41—44.
Серебряков Н. Г. О некоторых итогах и перспективах поиска новых иммунодепрессивных препаратов. — В кн.: Трансплантация органов и тканей. Рига, 1972, с. 34.
Сидельникова В. М. Динамика сердечной деятельности плода при резус-несовместимости. — В кн.: Актуальные вопросы аку-

шерства и гинекологии. Труды ВНИИАГ МЗ СССР. М., 1967, В. 1.

Слепых А. С., Костин Э. Д. Инфузионная терапия гемолитической болезни иоворождениых. — В кн.: Материалы симпозиума «Гемолитическая болезнь и желтухи новорождениых». Иваново, 1973, с. 165—166.

Стецко М. Н. Клинико-биохимические параллели в содержании белковых фракций и билирубина в крови иоворожденных при гемолитической болезни — В кн.: Возрастиые особеиности детского организма в норме и патологии. Минск, 1974, с. 13—15.

Султанова Л. М. К вопросу о поздней анемии у детей, перенесших гемолитическую болезнь. В кн.: Материалы снмпозиума «Гемолитическая болезнь и желтухи новорожденных». Иваново, 1973, с. 168.

Таболин В. А. Билирубиновый обмен и желтухи новорожденных. М., 1967.

Таболин В. А., Маракина С. П. Прогностическое значение определения почасового прироста билирубина при гипербилирубииемни у недоношенных детей. — Вопр. охр. мат. и дет., 1977, № 12, с. 9—11.

Тимошенко Л. В., Бондарь М. В., Дашкевич В. Е. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. М., 1968.

Троицкая Н. А., Елизарова И. П., Кудрявцев Н. Г. Активность изоферментов гексакиназы в эритроцитах при гемолитической болезни новорожденых. — В кн.: Материалы 10-го Всесоюзиого съезда детских врачей. М., 1974, с. 243.

Умбрумянц Д. В Значение определення в кровн беременных резус-антител и динамики их титра для диагностики резусконфликта между матерью и плодом. — Акуш. и гин., 1970, № 5, с. 32—35.

Умбрумянц Д. В Иммунологический анализ крови родителей в прогнозироваиии исхода резус-несовместимой беременности.— В ки.: Теоретические и практические аспекты иммунологии беремениости — М., 1973, с. 45—52.

Филина Е И., Шабельская М. Т, Флерова Л. М. Клинико-лабораторная диагиостика гемолнтической болезни плода. — Вопр. охр. мат. и дет., 1971, № 1, с. 45—48.

Чикобава Л. Л. Результаты различных методов профилактики сенсибилизации резус-отрицательных беременных женщин. — В ки.: Тезисы докладов иа 39-м Плеиуме ученого совета ЦОЛИПК, Москва, 1960. М., 1960, с. 86—87.

Штерн И. А., Королева А. М., Павлова Л. С. Отдаленные результаты профилактики и терапии гемолитической болезни новорожденных. — Акуш. н гин., 1963, № 1, с. 101—106.

Alvey J. P. Intra-uterine transfusion. — In: Perinatal Medicine. 1st Europ. Congr. Berlin, 1969, p. 60.

Amniotic fluid proteins normal and Rn-sensitized pregnancies/Aut. J. Queenan, E. Gadow, P. Bachner, S. Kubarych. — Am. J. Obst. Gynec., 1970, v. 108, p. 406—414.

Anti-Body-Mediated immune supression to Rh-factor. Animal models suggesting mechanism of action/Aut. W. Pollack, J. G. Gorman, H. J. Hager e. a. — Transfusion, 1968, N 8, p. 134.

Ascari W Q. Current problems in prophylactic treatment of Rh-erythroblastosis (an invitational symposium). — J. Reprod. Med., 1971, v 6, N 5, p. 68

Berner H W., Seisler E. P., Barlow J. Fetal cardiac tamponade a complication of amniocentese. — Obst. Gynec., 1972, v 40, p. 599—604.

Bevis D. C. A. Errors in interpretation of data derived from amniocentesis. — In: Perinatal Medicine. 1st Europ. Congr. Berlin, 1969, p 46—47.

Black J. B., Pennington G. W., Warrell D. W. Clinical application of a new chemical method for the estimation of bilirubin in liquor amnii. — J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., 1969, v. 76, p. 112—116.

Bock J. E. Intra-uterine transfusion in the management of pregnant women with severe rhesus isoimmunisation. — Acta Obst. Gynec Scand., 1976, suppl. 53, p. 20.

Bowman J Current problems in prophylactic treatment of Rh-erythroblastosis. — J. Reprod. Med., 1971, v. 6, N 5, p. 78—79.

Brehm H. Intra-amniotic transfusion and the treatment of anemia in the newborn. — In: Perinatal Medicine. 1-st Europ. Congr. Berlin. 1969. S. 69—70.

Clarke C. A. Prophylaxis of Rhesus isoimmunisation. — Brit. Med. J., 1968, v. 2, p. 3.

Clarke C. A. Prevention of rhesus isoimmunisation. — Seminar in Hematology, 1969, v. 6, p. 201—223.

Cohen E. P. Conversion of non-immune cells into antibody-forming cells by RNA — Nature, 1967, v. 213, p. 462.

Cohen C., Allton W. H. Isoimmunisation in the rabbit with antibody-coated erythrocytes. — Nature, 1962, v. 193, p. 990.

Cwojdzinski Z. Биохимические показатели аноксии плода при гемолитической болезни. — В кн.: Тезисы докладов 7-го Международ. конгресса акушеров — гинекологов. М., 1973, с. 195

Davey M. G Current problems in prophylactic treatment of Rh-erythroblastosis. — J. Repr. Med, 1971, v. 6, N 5, p. 70—71.

(Dausset J) *Доссе Ж.* Иммуногематология. Пер. с франц. М., 1959.

Deicher H., Börmer P. Current problems in prophylactic treatment of Rh-erythroblastosis. — J. Reprod. Med., 1971, v. 6, N 5, p. 71.

Delenbach P., Muller P. Diagnostic et treatment actuel des isoimmunisations Rhesus au cours de la grossesse. — J. Med. Strasbourg, 1970, v. 1, p. 827—833.

Diczfalusy E. The Foeto-Placental Unit. Milan, 1968.

Fort A. T. Prenatal intrusion into the amnion. — Am. J. Obst. Gynec., 1971, v. 110, p. 432—455.

Freda V., Gorman J., Pollack W. Successful prevention of experimental Rh sensibilization in man with an anti-Rh gamma$_2$ globulin antibody preparation. — Transfusion, 1964, N 4 p 26—32.

Freda V., Gorman J., Pollack W. Prevention of Rh isoimmunisation in obstetrics with «Rh immunoglobulin». A progress report.— J. Int. Fed. Gynec. Obst., 1966, v. 4, N 4, p. 169—189.

Fukuja H., Yamauchi H. Лечение тяжелых форм резус-эритробластоза. — В кн.: Тезисы докладов 7-го Международ. конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 204.
Giraud J. R. Etude chimique et cytolagique du liquide amniotique.— Gynec. et Obst., 1970, v. 69, p. 495—496.
Gordon H. The diagnosis of hydrops fetalis. — Clin. Obst. Gynec., v. 14, p 548—560.
Gorman J., Pollack W., Freda V. An epidemiological and historical review of Rh-hemolytic disease: implications for management and prevention. — Transfussion, 1967, v. 7, N 5, p. 374—375.
Green F. A Studies on the Rh (D) antigen. — Vox. Sang, 1965, N 10, p. 32—53
Hindemann P., Modly T. Обмен крови между матерью и плодом во время родов и резус-сенсибилизация новорожденных. — В кн.: Тезисы докладов 7-го Международ. конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 233.
Hinkley C., O'Nell L., Cassady G. Amniotic fluid creatinine in the Rh-sensitized pregnancy. — Am. J Obst. Gynec., 1973, v. 117, p. 544—548.
Hollan S. R. Current problems in prophylactic treatment of Rh-erythroblastosis. — J. Reprod. Med., 1971, v. 6, N 5, p. 73.
Hughes-Jones N. The estimation of the concentration and equilibrium constant of anti-D. — Immunology, 1967, v. 12, p. 565.
Hummel K., Baumgarten R. Über menschlichen Gammaglobulin als Isoantigen. — Z. Immunitaetsforsch., 1969, Bd. 139, S. 77—96.
Huntingford P. J. Prevention of Rhesus isoimmunization of the newborn. Dev. Child. Neur., 1967, v. 9, p. 102.
Imholz G. Erste Erfahrungen mit der Amnioskopie. — Gynecologia (Basel), 1965, v. 160, p. 190—194.
Issaac V., Browne A. D., Lille E. Изучение биохимии амниотической жидкости для оценки состояния плода. — В кн.: Тезисы докладов 7-го Междунар. конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с 165.
Jonasson L. E. Total protein content in amniotic fluid from normal pregnancies and from pregnancies complicated by Rh-isoimmunisation. — Acta Obst. Gynec. Scand. 1972, v. 51, p. 187—193.
Jouvenceaux A., Michand D. Problemes poses par l'incompatibilite Rh foeto-maternalle. Paris, 1961.
Kleihauer E., Braun H., Betke K. Demonstration von fetalen Hämoglobin in der Erythrocyten eines Blutausstirchs. — Klin. Wschr., 1957, N 35, S. 637—638.
Klopper A. Динамика эстриола в амниотической жидкости. — В кн.: Тезисы докладов 7-го Междунар. конгресса акушеров-гинекологов, М., 1973, с. 282—283.
Knox E. Obstetrics determinants of Rh sensitisation. — Lancet, 1968, v. 1, p. 433.
Kopecky P., Jansen F. H. Некоторые аспекты метаболизма билирубина у плода и новорожденного. — В кн.: Тезисы докладов 7-го Междунар. конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 282—283.
Lacomme M. Sur l'incidence de l'ictere nucleaire au cours de la maladie hemolytique de nouveau-né suivant la therapeutique

mise en oeuvre. — Bull Acad. Nat. Med. (Paris), 1955, v. 139, N 25, p. 437—439
Lacomme M., Boreau T., Moreau L. Les incompatibilites sanguines Rh determined. — elles des accidents maternals. — Gynec. Obst., 1957, v. 56, p 117—138.
Landsteiner K., Wiener A. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, v. 43, p. 223.
Landsteiner K., Wiener A. Studies on an agglutinogen Rh in human blood reacting with antirhesus sera and with human isoantibodies. — J. Exp. Med., 1941, v. 74, p. 309—320.
Leparge F., Boeswillwald M., Lefebvre Rh. 227 case d'iso-immunisation au facteur Resus (Indication therapeutiques et devenir des enfants) — Gynec. Obst., 1958, v. 57, p. 117—132.
Liley A. W. Interauterine transfusion of foetuus in haemolytic disease. — Brit Med. J., 1963, v. 2, p. 1107.
Loghem J. J., Stenouwer A., Paulussen A. Principlec de l'organisation du depistage de l'isoimmunisation maternalle. — Bull. Fed. Soc. Gynec Obst. Franc., 1952, v. 4, p. 1—9.
Mandelbaum B., Evans T. N. Life in the amniotic fluid. — Am. J. Obst. Gynec., 1969, v. 104, p. 365—377.
Mayer M., Ducos P., Lewis S. L'etude de le bilirubine amniotiqur dans le pronostic et la traitement de l'erythroblastose foetale par iso-immunisation anti-Rhesus. — Gynec. Obst., 1963, v. 62, p. 461—504.
McConnell R. B. The prevention of Rh haemolytic disease. — Ann. Rev. Med., 1966, v. 17, p. 291.
Mechanism of immunization. I. transplacental passage of fetal erythrocytes in homospecific pregnancies/Aut. F. Cohen, W. Zuelzer, D. Gustafson, M. Evans. — Blood, 1964, v. 23, p. 621
Mentasti P. II programma del liquido amniotico. Valytazione con microelettroforesi libera. — Minerva Gin., 1959, N 11, p. 547—556.
Michil E. A., Robertson J. G. Amniotic and urinary oestriol assays in pregnancies complicated by rhesus immunization. — J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth., 1971, v. 78, p. 34—41.
Misenhimer A. R. Amniotic fluid analysis in prenatal diagnosis of erythroblastosis fetalis. — Obst. Gynec., 1964, v. 23, p. 485.
Mollison P. Blood transfusion in clinical medicine. — Oxford, 1951.
Mollison P. L., Hughes-Jones N. C. Clearance of Rh-positive red cells by low concentrations of Rh-antibody. — Immunology, 1967, N 12, p 63.
Mollison P. L., Huges-Jones N. C. Prevention of Rh-immunization following pregnancy. — In: Recent advances in clinical pathology. 1968, p. 181
Murray S., Knox E. G., Walker W. Rhesus haemolytic disease ol the newborn and the ABO groups. — Vox Sang, 1965, N 10, p. 6.
Murray S., Barron S., McNay R. Transplacental haemorrhage after abortion. — Lancet, 1970, v. 1, p. 631—634.
Nicolay K. S., Gainey H. L. Pseudotoxemic state assosiated with severe Rh isoimmunisation. — Am. J. Obst. Gynec., 1964, v. 89, p. 41—45.

Palliez R., Goudemand M., Delecour M. L'intered de la ponction amniotique dans l'isoimmunisation au facteurs Rhesus. — Gynec Obst., 1967, v. 66, p. 568—584.
Palliez R., Biserte G., Delecour M. Biochemie du liguide amniotique. — Gynec. Obst., 1970, v. 69, p. 97—117.
Physiopathologie et traitement de l'hydrops foetalis par incompatibilite sanguine Rh/Aut. G. David, J. Larroche, P. Maigret, M. Lacomme. — Bibl. Gynaec. Fasc., 1966, v. 38, p. 114—145.
Peddle L. J., Shah C. M., Bowman W. D. Переливание крови внутриугробиому плоду. Анализ 200 наблюдений. — В кн.: Тезисы докладов 7-го Междунар. конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 204.
Pigeaud H., Bethoux R. Interet des amniocenteses pour le pronostic de l'atteinte foetale an cas de grossesse heterospecifique. Technique nouvelle permettant l'evaluation quantitative de la bilirubine amniotique. — Gynec. Obst., 1965, v. 64, p. 517—528.
Polacek K Prognosticky byznam dynamiky hladny bilirubinu u hemolyticke nemoci novorozence. — Ces. Pediat., 1961, v. 16, p. 193—200.
Полячек К. Прогностическое значение динамики уровня билирубина при гемолитической болезни новорожденных. — Чехословацк. мед обозрение, 1962, т. 8, № 1, с. 13—23.
Поливанов Р. Профилактика гемолитической болезни новорожденных. — Сов. мед, 1955, № 2, с. 49—52.
Pozzi V., Marzetti J. Fattore Rh e placenta Nota preliminare. — Minerva Ginec., 1962, v. 14, p. 1007—1008.
The procectin afforded by ABO incompatibility against erythroblastosis due to Rhesus anti-D/Aut. C. A. Clark, R. Finn, R. McConnel, P. Sheppard. — Int. Arch. Allerdy, 1958, v. 13, p. 380.
Race R., Sanger R. The Rh-antigen C^u. — Heredity, 1951, N 5, p. 285.
Reil B., Schellong G., Mast H. Bestimmung der Bilirubin-Konzentration im Fruchtwasser bei Rh-imkompatibilität. — Dtsch. med. Wschr., 1969, Bd. 94, S. 2602—2605.
Rochna E., Hughes-Jones N. The use of purified 1251-labelled anti-D-globulin in the determination of the number of D-antigen sites on red cells of different phenotypes. — Vox Sang., 1965, v. 10, p 675—686.
Schindler A. E., Ratanasapa V. Profile of steroids in amniotic fluid of normal and complicated pregnancies. — Acta Endocrinol., 1968, v. 59, p. 239—249.
Schneider J., Preisler O. Untersuchungen zur serologische Prophylaxe der Rh-sensibilisierung. — Blut, 1965, N 12, S. 4.
Schreiner W. S., Schmid J. The clinical significance of biochemical tests on the biochemical tests on the amniotic fluid in the early detection of fetal hypoxia. — In: Perinatal Medicine. Ist Europ. Congr — Berlin, 1969, S. 20—24.
Schulman H. Significance of amniotic fluid analysis in Rh sensitization. — Obst. Gynec., 1969, v. 34, p. 151—155.
Schulman H. Amniotic fluid. — Clin. Obst. Gynec., 1970, v. 13, p. 542—548.
Schwenzer A. W. Die Erythroblastose im Licht der neue Rh-forschung. Steinkoff, Darmstadt, 1953.

Seelen J. C. Intra-uterine excange transfusion via, a placental chorionic vessel. — In: Perinatal Medicine. — 1st Europ. Congr. Berlin, 1969, p. 72—73.
Senese J. La surveilance de la grossesse et de l'accouchement chez une femme dont le fetus est suspect, d'une atteine, par iso-immunisatoin Rh. — Rev. Franc. Gynec. Obst., 1969, N 9, p. 599.
Skrzypulec Z., Wawryk R. Новые иммунологические и физико-химические проблемы гемолитической болезни новорожденных вследствие Rh-несовместимости. — В ки.: Тезисы докладов 7-го Междунар. конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 196.
Stern K., Davidson J., Masaitis L. Experimental studies on Rh-immunization — Am. J. Clin. Path., 1956, v. 26, p. 833—943.
Stern K., Goodman H., Berger E. Experimental isoimmunization to hemoantigens in man. — J. Immunol., 1961, v. 87, p. 189—198.
Stratton F., Renton P. Haemolytic disease of the newborn caused by a new Rh antibody, anti-C^x. — Brit. Med. J., 1954, v. 1, p. 962.
Teramo K., Ostertung K. Blood transfusion into the liquor amnii in Rh-immunization; a case report. — In: Perinatal Medicine. 1st Europ. Congr. Berlin, 1969, p. 70—72.
Transplacental hemorrhage/Aut. R. Finn, D. Harper, S. Stallings, J. Krevans. — Transfusion, 1963, N 3, p. 114—124.
Unr J. W., Baumann J. B. Antibody formation. I. The suppression of antibody formation by passively administered antiboody. — J. Exp. Med., 1961, v. 113, p. 935.
Watker J. G., Siskind G. W. Studies on the control of antibody synthesis. Effect of antibody affinity upon its ability to suprese antibody formation. — Immunology, 1968, v. 14, p. 21.
Walker W., Mollison P. Haemolytic disease of the newborn deaths in England and Wales during 1953—1955. — Lancet, 1957, N 6983, p. 1309—1314.
Whitfield C. R. The timing of intervention in Rhesus isoimmunisation by an action line. — In: Perinatal Medicine. 1st Europ. Congr., Berlin, 1969, p. 58—59.
Wiener A. S. Origin of naturally occuring haemagglutinins and haemolysins. A review. — J. Immunol., 1951, v. 66, p. 287.
Windorfer A., Karitzky D. Über die Bedeutung der Albumin-Bilirubin-Bindung bei der medikamentösen Therapie n Neugeborenen alter. — Mschr. Kinderheilk., 1975, Bd. 123, S. 27—30.
Woodrow J., Donohoe W. Rh-immunisation by pregnancy: results of a survey and their relevance to prophylactic therapy. — Brit. Med J., 1968, v. 4, p. 139—144.
Zipursky A, Israels L. G. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. — Canad. Med. Ass. J., 1967, v. 97, p. 1245

ОГЛАВЛЕНИЕ

Леонид Семенович Персианинов

Вера Михайловна Сидельникова,
Ирина Петровна Елизарова

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Редактор В. А. Голубев
Редактор издательства Н. А. Лурье
Художественный редактор Н. Г. Молодцова
Обложка художника В. П. Давыдова
Технический редактор Т. И. Бугрова
Корректор Т. Н. Шленская

ИБ № 1588

Сдано в набор 03.10.80. Подписано в печать 10.04.81. М-13421. Формат бумаги 84×108[1]/32. Бумага типографская № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 10,92. Усл. кр.-отт. 11,13. Уч.-изд л. 10,88. Тираж 11 000 экз. Заказ № 829. Цена 70 коп.

Ленинград, «Медицина», Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.


70 коп.